Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Karl Brecht

Zwei Methoden zur Messung von Druck-Volumen-Diagrammen und ihre Anwendung zur Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Präparate mit Rosskastanienextrakt auf die venöse Kapazität der Wade bei oraler Applikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrike Walter, geb. Raaf
aus Barth (Ostsee)

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0075

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Karl Brecht

Zwei Methoden zur Messung von Druck-Volumen-Diagrammen und ihre Anwendung zur Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Präparate mit Rosskastanienextrakt auf die venöse Kapazität der Wade bei oraler Applikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrike Walter, geb. Raaf
aus Barth (Ostsee)

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Pauschinger
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Brecht

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

meinen Eltern

Herrn Prof. Dr. K. Brecht, Direktor des Physiologischen Institutes Tübingen, danke ich für die Möglichkeit, daß ich den experimentellen Teil meiner Arbeit in den Räumen seines Institutes durchführen konnte.

Herrn Privatdozent Dr. P. Pauschinger gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung und Beratung, die er mir stets zukommen ließ und die mir eine große Hilfe waren.

INHALTSANGABE

Seite

A. Einleitung 1
Regelung des hämodynamischen Gleichgewichts
Methoden zur Messung der venösen Kapazität
Behandlungsmöglichkeiten des Orthostasesyndroms
Chemie und Wirkungsmechanismus von Roßkastanienextrakt und seine Anwendung
Problemstellung für eigene Untersuchungen

B. Methodik 5
Prinzip der Venenverschlußplethysmographie
Versuchsaufbau zur Registrierung von Einzelplethysmogrammen
Versuchsaufbau zur fortlaufenden Registrierung von Druck-Volumen-Schleifen
Auswertung der Ruhewerte
Versuchsanordnung zur Prüfung der Wirksamkeit der Roßkastanienextrakt-haltigen Präparate

C. Ergebnisse 10
Messung von Druck-Volumen-Diagrammen am Unterschenkel unter Ruhebedingungen nach der herkömmlichen Methode als Druck-Volumen-Schleifen
Wirksamkeit der Roßkastanienextrakt-haltigen Präparate
Dosisabhängige Wirkung
Abhängigkeit von der Ausgangskapazität

D. Diskussion 16
Vergleich der beiden Methoden zur Messung von Druck-Volumen-Diagrammen der Wadengefäße unter Ruhebedingungen
Vergleich der Werte für die maximale venöse Kapazität mit denen anderer Untersuchungen
Wirkung von Roßkastanienextrakt-haltigen Präparaten auf den Venentonus bei oraler Applikation

Seite

E. Abbildungen 20

F. Zusammenfassung 46

G. Literaturverzeichnis 47

A. EINLEITUNG

Das hämodynamische Gleichgewicht, welches für den Organismus notwendig ist, wird von Arterien und Venen gleichermaßen entsprechend den wechselnden Umweltsbedingungen eingestellt. Die Arterien ändern den Strömungswiderstand und steuern so die lokale Gewebsdurchblutung. Die Venen greifen in die örtliche und allgemeine Kreislaufregulation ein durch Anpassung des Rückstromvolumens an den Gesamtblutbedarf (25, 40).

Abbildung 1 zeigt die Verteilung des Gesamtblutvolumens auf die einzelnen Kreislaufabschnitte. Die Bedeutung des venösen Systems wird hier ersichtlich, denn 50 - 60% des gesamten Blutvolumens befindet sich in extrathorakalen venösen Kreislaufabschnitten (15, 25). Neben der absoluten Größe des venösen Fassungsvermögens ist die Variationsmöglichkeit der kapazitiven Gefäße in Abhängigkeit vom zentralen Nervensystem und von örtlichen Faktoren, z.B. der Änderung der Wasserstoffionenkonzentration durch Stoffwechselprodukte und Hormone entscheidend (40).

Die Kapazität der Venen wird durch den Füllungsdruck und durch die Wandbeschaffenheit bestimmt. Sie steigt mit zunehmendem Venendruck und mit zunehmender Elastizität der Wand an. Gleichzeitig jedoch wirkt die Elastizität des umliegenden Gewebes dem Venendruck entgegen, so daß die Volumenzunahme der Venen bei Drucksteigerung nicht voll zur Wirkung kommt (15, 31).

Die Beziehungen zwischen Venendruck und Elastizität einerseits und venöser Kapazität andererseits läßt sich im sogenannten Druck-Volumen-Diagramm darstellen. So führt bei einem bestimmten Venendruck eine Zunahme der Gefäßrigidität zu einer Abnahme des Füllungsvolumens, was sich in einer Linksverschiebung des Druck-Volumen-Diagramms zeigt. Die Druck-Volumen-Charakteristik ist ein Maß für den Venentonus (52). Das Aufstellen eines Druck-Volumen-Diagramms wird schon lange praktiziert, da sowohl Extremitätendurchblutung wie maximale venöse Kapazität so gemessen werden können.

Dabei stellt die Venenverschlußplethysmographie wohl die älteste Methode dar; sie wird schon seit 1905 durchgeführt (35). Da sie recht umständlich war, z.B. mußte die Extremität zur Messung licht in einen starrwandigen Zylinder eingeschlossen werden, woraus sich beträchtliche Schwierigkeiten ergaben, konnte sie sich nicht durchsetzen.

So suchte man nach anderen Methoden, die handlicher sind. Es sollen hier nur einige angeführt werden: die Auswertung der Pulsamplituden bei der Oscillographie gibt Aufschluß über die Durchblutung (9, 13, 10), die Photometrie der kapillaren Blutfülle (57), radioaktive Isotope können verwendet werden (26), außerdem werden thermische Verfahren angewendet (21, 23). Daneben wird die Venenverschlußrheographie durchgeführt (54).
In neuerer Zeit griff man wieder auf die Venenverschlußplethysmographie zurück (2, 3, 4, 5, 7, 10, 20, 35, 36). Durch Anwendung von luftgefüllten Manschetten wurden brauchbare Lösungen gefunden, Aussagen über die Größe der Durchblutung einzelner Extremitätenabschnitte und über die erreichte venöse Maximalkapazität zu machen.
Im allgemeinen sind Druckschwankungen bei konstanter Körperlage im Venensystem gering (2). In den Beinvenen erreichen sie jedoch bei jeder orthostatischen Beanspruchung beträchtliche Ausmaße. Beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen steigt der Druck in der Vene des Unterschenkels um rund 100 mm Hg. Dies hat beim Gefäßgesunden eine Zunahme des Volumens der Beinvenen von 350 ml innerhalb der ersten 11 Sekunden zur Folge (8). Bei Patienten mit orthostatischen Beschwerden zeigten Untersuchungen, daß bei einem Druck von 100 mm Hg fast die doppelte Blutmenge in den Beinvenen versackt (5). Es besteht hier ein Mißverhältnis zwischen der Wandbeschaffenheit der Venen und dem intravasalen Druck; dies bedeutet, daß die Venenwand dem Innendruck nicht die erforderliche Gegenkraft entgegensetzen kann. Zusätzlich ist die Elastizität des umliegenden Gewebes vermindert. Der Organismus kann die Blutverschiebung nicht durch eine Gegenregulation kompensieren (2).
Für die Behandlung des Orthostasesyndroms ergeben sich damit verschiedene Möglichkeiten:
Einmal soll die Hämodynamik der unteren Extremität normalisiert werden, indem der Elastizitätsverlust durch eine von außen auf die Extremität einwirkende elastische Gegenkraft quantitativ ersetzt wird. Dies ist möglich mit Hilfe von Kompressionsverbänden und Stützstrümpfen (31).
Hier zeigten Untersuchungen, bei denen Druck-Volumen-Diagramme mit und ohne Gummistrumpf bei Patienten mit orthostatischen Regulationsstörungen registriert wurden, daß durch den Kompressionsdruck des Stützstrumpfes die Elastizitätsverhältnisse an der Wade allgemein verbessert werden konnten. Im Einzelfall wurde aber festgestellt, daß der Druck nicht den Erfordernissen entsprach. Ein besonderes Problem stellt auch die Dosierung des Kompressionsdruckes dar (5, 22, 40).
Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung des varikösen Symptomenkomplexes stellt die medikamentöse Steigerung des peripheren Venentonus dar. Dabei finden unter anderem Anwendung:

Dihydergot aus Mutterkornalkaloiden (24, 41, 42) und vor allem Präparate mit Roßkastanienextrakt (5, 6, 14, 26, 28, 29, 30, 32, 43, 44, 45, 48, 54, 57). Roßkastanienextrakt wird aus den Samen der Roßkastanie gewonnen. Er ist in der Volksheilkunde schon seit langem bekannt; vor allem bei der Therapie von venösen Zirkulationsstörungen (14).

Zur Chemie des Roßkastanienextrakts läßt sich zusammenfassend folgendes sagen:

Als Wirkstoffe können diskutiert werden (33, 35, 50)

1. verschiedene Aesculusglykoside vom Saponincharakter, deren Gemisch als Aescin bezeichnet wird.
2. Flavonoide
3. die Cumarinderivate Aesculin und Aesculetin
4. Aminopurine wie Adenin, Adenosin, Guanin und Harnsäure.

Welches ist nun das therapeutisch wirksame Prinzip des Roßkastanienextraktes? Es konnte nachgewiesen werden, daß die Wirkung nicht durch das Cumarinderivat Aesculin zustande kommt, da es zwar in der Rinde der Roßkastanie, wahrscheinlich jedoch nicht im Samen zu finden ist. Die therapeutische bzw. toxikologische Bedeutung der Aminopurine ist noch nicht klar, obwohl sie starke pharmakodynamische Wirkung haben (32).

Die Flavonoide zeigen dagegen eine starke Absorption von UV-Strahlen, Hemmung der Adrenalinoxydation und Hemmung der Hyaluronidaseaktivität (18).

In erster Linie aber ist die pharmakologische Wirkung des Roßkastanienextraktes an die hämolytisch aktive Substanz, das Saponin Aescin gebunden (28, 34). Tierversuche zeigten, daß Roßkastanien-Gesamtextrakte, intravenös gegeben, eindeutig oedemhemmende und kapillarresistenzsteigernde Wirkung haben.

Die Wirksamkeit auf die Gefäß-Gewebeschranke nahm mit der Entfernung des Saponins ab und war bei völlig von Saponin befreiten Extrakten verschwunden (27).

Versuche an Kaninchen und Mäusen brachten eine Bestätigung der membranabdichtenden und entzündungshemmenden Wirkung neben einem Nachweis für bessere Zirkulationsverhältnisse (30).

Auch an Patienten fand man mit Aescin i.v. eine Gefäßwandtonisierung und damit Verbesserung des Blutabtransportes (30).

Welches ist der Wirkungsmechanismus?

Untersuchungen ergaben, daß bei intravenöser Gabe einmal eine Sofortwirkung auftritt und zwar eine Grenzflächenwirkung durch Veränderung der Ionenpermeabilität und somit eine Wasserverschiebung (29). Zum zweiten fand man eine Spätwirkung, die zuerst an Tieren festgestellt (28), dann auch am Patienten bestätigt wurde (29).

Diese Spätwirkung tritt etwa 8 - 16 Stunden nach der intravenösen Gabe auf. Voraussetzung allerdings für diese Aescinwirkung ist eine intakte Nebennierenrinde. Man vermutet, daß Aescin in bestimmte fermentative Abläufe der Gewebsreaktionen eingreift; es wirkt bevorzugt bei Gewebsreaktionen, die mit einer serösen Exsudation einhergehen (29).

Viele Untersuchungen beschäftigen sich mit der Wirkung des Roßkastanienextraktes sowohl auf die Gefäßwandtonisierung (5, 6, 14, 23, 26, 32, 43, 44, 45, 57) und der damit verbundenen Verkürzung der Kreislaufzeit (23, 26, 44, 45, 57), wie Oedemhemmung und Oedemverhinderung (27, 28, 29, 56, 57), auf die Steigerung der Kapillarresistenz und die Verminderung der Gefäßfragilität (11, 17, 27, 37, 39, 45, 47, 48, 57), auf die Endothelienabdichtung (39), die Gerinnungshemmung (39, 48) und die Diurese (28, 39).

Bei den meisten Versuchen wurden die Präparate mit Roßkastanienextrakt intravenös verabreicht (11, 23, 26, 28, 30, 40, 44, 45). Bei einer Reihe von Tierversuchen konnte nach oraler Applikation von reinem Aescin oder von Roßkastaniengesamtextrakt keine Wirkung auf die Gefäßgewebeschranke beobachtet werden. Man vermutete, daß die Resorption von Aescin aus dem Magen-Darm-Trakt nicht (27), bzw. nur in sehr geringem Prozentsatz (56) möglich ist. Dagegen stehen Tierversuche, bei denen Tiere nach einer Überdosis von Aescin kollabierten und eingingen, was für eine intestinale Resorption spricht (33, 49, 55). Inzwischen bestätigten weitere Untersuchungen eine positive Wirkung von Präparaten mit Roßkastanienextrakt bei oraler Applikation auf die Gefäßgewebeschranke (5, 6, 11, 14, 17, 32, 39, 43, 44, 48).

Problemstellung für die eigenen Untersuchungen:

1. Darstellung von Druck-Volumen-Diagrammen der Wadengefäße einmal nach der herkömmlichen Methode mit Hilfe des Infraton-Vasoscript-Plethysmographen, zum anderen durch fortlaufende Registrierung der Druck-Volumen-Schleife mit Hilfe eines x-y-Schreibers.
2. Vergleich der Wirkung einiger spezieller Roßkastanienextrakthaltiger Präparate auf den Venentonus, bzw. die venöse Kapazität der Gefäße des Unterschenkels bei ausschließlich oraler Applikation an Hand von Druck-Volumen-Diagrammen.
3. Prüfung der Dosisabhängigkeit der Wirkung der Präparate mit Roßkastanienextrakt auf die venöse Kapazität.

B. METHODIK

Zur Bestimmung von Druck-Volumen-Diagrammen bedienen wir uns der Venenverschlußplethysmographie nach dem Prinzip der Segmentplethysmographie (= Manschettenplethysmographie) (4, 46). Abbildung 2 soll das Prinzip schematisch veranschaulichen. Um den Oberschenkel der liegenden Versuchsperson wird dicht oberhalb des Knies eine Staumanschette angelegt. Sie ist ähnlich einer Blutdruckmanschette und dient dazu, den Blutabfluß aus den Venen zu unterbinden. Da sie auf subdiastolische Werte aufgepumpt wird, kann das arterielle Blut ungehindert einströmen.
Die venöse Stauung dagegen bewirkt eine Drucksteigerung in der Vene; diese bedingt eine Volumenzunahme der Extremität, die dem arteriellen Einstrom anfänglich proportional ist.
Erst wenn der Venendruck den Staumanschettendruck erreicht hat, setzt der venöse Abfluß wieder ein. Die Messung der Volumenzunahme erfolgt an der Stelle des größten Wadenumfangs und zwar mit Hilfe einer 5 cm breiten, luftgefüllten Manschette, der sogenannten Meßmanschette. Sie hat denselben Bau wie die in der Gefäßoscillographie verwendete Manschette (9). Sie wird vor Versuchsbeginn auf einen Vordruck von 10 - 15 mm Hg gebracht, damit sie dem gesamten Umfang des Unterschenkels gut anliegt. Außerdem ist damit genügend Volumen für die Volumenmessung vorhanden, daß jede Volumenschwankung der Extremität eine proportionale Druckänderung zur Folge hat. Es konnte gezeigt werden, daß dieser Vordruck keinen meßbaren Einfluß auf die Funktion des Venensystems hat (35). Jede Volumenschwankung der Extremität führt zu einer Änderung des Luftvolumens in der Meßmanschette, diese zu einer proportionalen Druckänderung, die mit einem Elektromanometer gemessen wird. Diese Messung der peripheren Gefäßkapazität erfolgt mit Hilfe des Segmentplethysmographen Infraton-Vasoscript der Fa. Boucke Tübingen.
Die Staumanschette wird von 20 - 60 mm Hg stufenweise um jeweils 10 mm Hg steigend aufgepumpt. Das Volumen der Extremität unter der Meßmanschette steigt nun jeweils so lange an, bis der Venendruck den Okklusionsdruck erreicht hat, was sich in einem Plateau im Druck-Volumen-Diagramm äußert. Die Plateauhöhe ist ein direktes Maß für das Füllungsvolumen des venösen Gefäßabschnittes. Um quantitative Aussagen über die Volumenzunah-

me machen zu können, wird mittels einer volumetrischen Eichvorrichtung der Meßmanschette 5 ml Luft zugegeben und wiederum entnommen (4). Die Höhe des Plateaus wird in cm ausgemessen und mit Hilfe der Eichzacke in ml umgerechnet. Abbildung 3 zeigt ein auf diese Weise gewonnenes Plethysmogramm. Die Versuche wurden so durchgeführt, daß die verschiedenen Staudrucke eingestellt und die jeweilig dazugehörige maximale Kapazität gemessen wurde. Zwischen den einzelnen Messungen muß eine Pause eingelegt werden bis das angestaute Blutvolumen wieder vollständig abgeflossen ist. Um den Versuchsablauf etwas rationeller zu gestalten, wurde abwechselnd am rechten und am linken Bein gemessen.
Um den guten Abfluß des angestauten Volumens zu gewährleisten, ist die richtige Lagerung der Extremität wichtig. Sie soll so sein, daß ein Gefälle zum Herzen besteht; dies wurde erreicht, indem das Bein auf eine Braun'sche Schiene gelegt wurde.
Eine Druck-Volumen-Kurve erhält man, wenn man die gefundenen maximalen Kapazitäten gegen den dazugehörigen Staudruck aufträgt.

Ein zweites Verfahren zur Aufzeichnung von Druck-Volumen-Diagrammen wurde durchgeführt.
Die Versuchsanordnung entspricht der vorher beschriebenen; die Staumanschette wird jedoch an eine Motorpumpe angeschlossen. Es wird nicht mehr stufenweise gestaut mit einzelnen Pausen dazwischen, sondern man pumpt kontinuierlich innerhalb von 6 Minuten von Null auf den systolischen Druck auf. Der Venendruck folgt dabei genau dem Staudruck der Manschette (36). Die Volumenzunahme wird über die Meßmanschette mit dem Luftsegmentplethysmographen registriert.
Der Staumanschettendruck wird gegenüber dem plethysmographisch gemessenen Volumen simultan aufgezeichnet; der Staudruck wird von einer Druckkammer der Fa. Schwarzer auf die y-Achse, die Volumenänderung auf die x-Achse eines x-y-Schreibers der Ba. Hewlett-Packard übertragen.
Bei Erreichen des systolischen Druckes, was sich in einem Sistieren der Volumenzunahme äußert, wird der Staudruck über ein Ventil mit derselben Geschwindigkeit wie beim Aufpumpen abgelassen. Die Werte für die Volumenzunahme liegen hier also direkt vor, ebenso wie die vollständige Druck-Volumen-Kurve. Der ansteigende Teil der sogenannten Druck-Volumen-Schleife ist identisch mit den aus Einzelmessungen entstandenen Druck-Volumen-Kurven. Abbildung 4 zeigt eine Druck-Volumen-Schleife.
Die Versuche wurden in der Klimakammer bei einer Raumtemperatur von 26° C gemacht.
Abbildung 5 stellt den Versuchsaufbau zur fortlaufenden Registrierung von Druck-Volumen-Schleifen dar.

Abbildung 6 und 7 sollen das Prinzip der Registrierung von Druck-Volumen-Diagrammen bzw. von Druck-Volumen-Schleifen veranschaulichen.

Auswertung der Ergebnisse:
Bei beiden Registriermethoden müssen die gefundenen Werte für die venöse Kapazität noch korrigiert werden, denn die gemessene Volumenzunahme ist abhängig vom Ausgangsvolumen der Wade. Um vergleichbare Werte trotz des unterschiedlichen Volumens des Extremitätensegments, das von der Meßmanschette umschlossen wird, zu erhalten, wird die maximale Gefäßkapazität für 100 ml Weichteilgewebe angegeben.
Das Volumen des Extremitätenabschnittes läßt sich durch Messung des Wadenumfangs ermitteln. Die Breite der Meßmanschette beträgt 5 cm. Zusätzlich muß berücksichtigt werden, daß an der Volumenzunahme der Extremität nur die Weichteile beteiligt sind, das heißt, das Knochenvolumen muß vom ermittelten Segmentvolumen abgezogen werden.
In der Praxis erfolgt die Korrektur mit Hilfe nachstehender Umrechnungstabelle (8):

Tabelle 1:

Umfang (cm)	Reduktionsfaktor für Unterschenkel
24	0,559
26	0,456
28	0,379
29	0,349
30	0,323
31	0,299
32	0,279
33	0,260
34	0,243
35	0,228
36	0,214
37	0,201
38	0,190
39	0,180
40	0,170
41	0,161
42	0,153

Um Vergleiche der beiden Methoden anstellen zu können, werden der Druck-Volumen-Schleife die Werte für die maximale venöse Kapazität bei Staudrucken von 20, 30, 40, 50, 60 mm Hg entnommen, die ja zum anderen als Einzelplethysmogramme aufgezeichnet wurden.
Die Untersuchungen wurden an 50 gesunden Versuchspersonen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren durchgeführt. Dabei wurden von 6 Versuchspersonen je 4 (bzw. 3) Druck-Volumen-Schleifen im zeitlichen Abstand von 30 Minuten geschrieben.
Von 50 Versuchspersonen wurde je rechts und links eine Druck-Volumen-Kurve aufgezeichnet.
Zur Prüfung verschiedener Roßkastanienextrakthaltiger Präparate bedienten wir uns der Messung der venösen Kapazität nach der herkömmlichen Methode durch Registrierung von Einzelplethysmogrammen bei Staudrucken von 20, 30, 40, 50 und 60 mm Hg.

Zur Verfügung standen uns folgende Präparate:
(RKE = Roßkastanienextrakt)

1) Venyl-Tropfen (in 2 ml 46 mg 50%iger RKE)
2) Venyl-Kapseln (in 1 Kapsel 30 mg RKE sicc.)
3) Aktis H 3-Kapsel (in 1 Kapsel 25 mg RKE sicc.)
4) ein von Fa. Fischer überlassenes Versuchspräparat mit 150 mg reinem RKE
5) Venostasin-Kapseln (in 1 Kapsel 20 mg RKE sicc. + 0,5 mg Vit B_1)

Die Präparate 1), 2) und 3 enthalten noch verschiedene andere Zusätze.
Vor der ersten Messung wurde eine Ruhezeit von 15 - 30 Minuten eingehalten, da häufig nach dem Hinlegen eine Tonusabnahme zu beobachten ist, die sich aber in dieser Zeit einreguliert (3).
Zuerst wurde dann ein Druck-Volumen-Diagramm hergestellt unter Ruhebedingungen. Die Einzelmessungen erfolgten abwechselnd am rechten und linken Bein bei Staudrucken von 20 - 60 mm Hg stufenweise ansteigend.
Blutdruck und Puls der Versuchsperson wurde ebenfalls gemessen.

Die Versuchsperson erhielt darauf eines der oben angeführten Präparate und zwar

5 VP 13 ml Venyl-Tropfen, das entspricht 150 mg RKE
5 VP 5 Venyl-Kapseln, das entspricht 150 mg RKE
5 VP 6 Aktis H 3-Kapseln, das entspricht 150 mg RKE
10 VP 1 Kapsel des Versuchspräparats "Fischer" mit 150 mg RKE

außerdem

10 VP 7 ml Venyl-Tropfen, das entspricht 80 mg RKE
10 VP 3 Aktis H 3-Kapseln, das entspricht 75 mg RKE
5 VP 4 Kapseln Venostasin, das entspricht 80 mg RKE

Da das Maximum der Wirkung der Präparate 1 Stunde nach der Einnahme erreicht wird (32), wurde nach 60 Minuten ein Druck-Volumen-Diagramm in gleicher Weise wie bei der ersten Messung aufgestellt.
Die erhaltenen Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Dabei wurden die venösen Kapazitäten vor Medikation und auf dem Höhepunkt der Arzneimittelwirkung miteinander verglichen. Die vorhandenen Differenzen wurden mit dem Wilcoxon-Test auf ihre Signifikanz geprüft (16).
Ein Vergleich der Versuchsreihen der einzelnen Präparate insgesamt wurde mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse durchgeführt (12).
Je 2 Meßreihen wurden zusätzlich auf ihre Signifikanz mit dem t-Test untersucht, was von besonderer Bedeutung war beim Vergleich zweier Meßreihen, die mit demselben Präparat aber bei verschiedener Dosierung durchgeführt wurden.
Alle statistischen Berechnungen wurden nach Programmen mit dem Rechenautomaten Olivetti-Programma 101 ausgeführt.
Die Gleichungen für die Kurven wurden durch Ausgleichsrechnung aufgestellt. Die aufgetragenen Näherungsparabeln wurden aus den einander entsprechenden Mittelwerten durch Interpolation nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet.

C. ERGEBNISSE

1) Messung von Druck-Volumen-Diagrammen am Unterschenkel unter Ruhebedingungen

Abbildung 8 zeigt das mittlere Druck-Volumen-Diagramm an 40 Versuchspersonen, das nach der herkömmlichen Methode aus Einzelplethysmogrammen gezeichnet wurde. Außerdem sind die Standardabweichungen der maximalen venösen Kapazität bei den entsprechenden Staudrucken angegeben.
Abbildung 9 stellt das mittlere Druck-Volumen-Diagramm dar, ebenfalls mit den Standardabweichungen, das sich aus 23 fortlaufend registrierten Druck-Volumen-Schleifen ergibt.
Die statistische Auswertung der beiden Meßreihen mit Hilfe des t-Tests ergibt $p > 0,5$, das bedeutet, sie unterscheiden sich nicht signifikant, die Unterschiede sind zufallsbedingt.
Tabelle 2 bringt einen Vergleich der beiden Meßreihen.

Eine Gegenüberstellung von 2 Druck-Volumen-Diagrammen an einer einzelnen Versuchsperson, einmal gemessen mit Einzelplethysmogrammen, zum anderen fortlaufend registriert mit dem x-y-Schreiber zeigt Abbildung 10. Auch hier konnten statistisch keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.
Abbildung 11 stellt 4 Druck-Volumen-Schleifen dar, die an einer Versuchsperson gemessen wurden. Zwischen den Messungen wurde eine Ruhezeit von 30 Minuten eingehalten; die Versuchsperson änderte ihre Lage bei den 4 Messungen nicht, die Versuchsbedingungen blieben dieselben.
Tabelle 3 bringt die dazugehörigen Werte.

Tabelle 2:

Staudruck in mm Hg	n_1	x_1	s_1	sx_1	n_2	x_2	s_2	sx_2	s_1	s_2
20	100	0,55	0,45	0,05	23	0,62	0,40	0,08	100	88,9
30	↓	0,99	0,68	0,07	↓	1,03	0,67	0,13	↓	98,5
40		1,26	0,77	0,08		1,37	0,83	0,17		106,5
50		1,56	0,91	0,09		1,60	0,98	0,20		107,8
60		1,87	0,94	0,09		1,87	1,00	0,20		106,4
		aus Einzelplethysmo-grammen				fortlaufend registriert				

n_1 = Anzahl der Einzelmessungen
x_1 = Mittelwert der venösen maximalen Kapazität in ml/100 ml WTG
s_1 = mittlerer Fehler der Einzelmessung in ml/100 ml WTG
sx_1 = mittlerer Fehler des Mittelwertes in ml/100 ml WTG

bei Messung der Druck-Volumen-Kurve aus Einzelplethysmogrammen

n_2 = Anzahl der Einzelmessungen
x_2 = Mittelwert der venösen maximalen Kapazität in ml/100 ml WTG
s_2 = mittlerer Fehler der Einzelmessung in ml/100 ml WTG
sx_2 = mittlerer Fehler des Mittelwertes in ml/100 ml WTG

bei fortlaufender Registrierung der Druck-Volumen-Schleife

außerdem wird die Beziehung s_1 zu s_2 dargestellt, indem s_1 bei jedem Staudruck mit 100% festgesetzt wird und sich das daraus ergebende s_2 in % berechnet.

Tabelle 3:

p	x_1	x_2	x_3	x_4	$\bar{x}$	s	s %	$s\bar{x}$
20	0,54	0,46	0,56	0,64	0,55	0,07	12,7	0,03
30	0,90	0,77	0,86	1,00	0,88	0,09	10,2	0,04
40	1,38	1,05	1,10	1,34	1,22	0,16	13,1	0,08
50	1,66	1,18	1,39	1,67	1,48	0,23	15,5	0,12
60	1,94	1,31	1,55	1,96	1,69	0,32	18,8	0,16
70	2,21	1,59	1,90	2,14	1,96	0,28	14,3	0,14

p = Staudruck in mm Hg
x_1 = max. ven. Kapazität bei 1. Messung in ml/100 ml WTG
x_2 = max. ven. Kapazität bei 2. Messung in ml/100 ml WTG
x_3 = max. ven. Kapazität bei 3. Messung in ml/100 ml WTG
x_4 = max. ven. Kapazität bei 4. Messung in ml/100 ml WTG
$\bar{x}$ = Mittelwert in ml/100 ml WTG
s = mittlerer Fehler der Einzelmessung in ml/100 ml WTG
$s\bar{x}$ = mittlerer Fehler des Mittelwertes in ml/100 ml WTG

Wie sich die Druck-Volumen-Kurven einer Versuchsperson an verschiedenen Tagen darstellen, zeigt Abbildung 12. Obwohl recht deutliche Unterschiede vorhanden sind, konnte statistisch keine Signifikanz festgestellt werden.

2) Wirkung von Roßkastanienextrakt (RKE)-haltigen Präparaten auf den Venentonus, bzw. auf die venöse Maximalkapazität der Unterschenkelgefäße bei oraler Applikation

Bei allen 7 Versuchsreihen kommt es nach Medikation zu einer ausgeprägten Abnahme der venösen Maximalkapazität; sie ist ersichtlich aus der deutlichen Links-Verschiebung der Druck-Volumen-Diagramme.
Die Ergebnisse im Einzelnen zeigt die Tabelle 4. In den 7 Versuchsreihen kann die Abnahme der venösen Kapazität statistisch gesichert werden. Dies bedeutet, daß der Venentonus zugenommen hat. Wie sich die Wirkung der einzelnen Präparate im Druck-Volumen-Diagramm darstellt, ist in den Abbildungen 13 - 19 wiedergegeben.
Die Veränderung der venösen Maximalkapazität durch 5 Venyl-Kapseln bei einer Versuchsperson zeigt die Abbildung 20. Das Druck-Volumen-Diagramm wurde aus Einzelplethysmogrammen aufgezeichnet.

Tabelle 4:

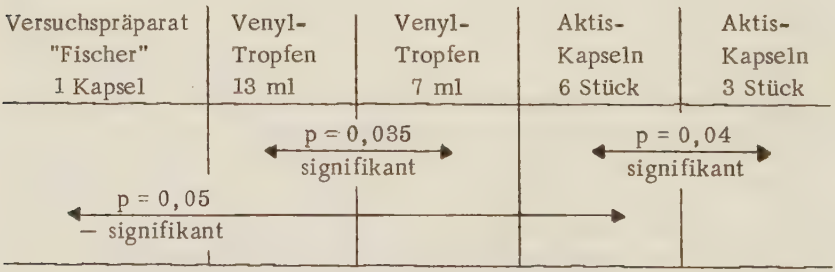
	Versuchspräparat "Fischer"	Venyl-Kapseln	Venyl-Tropfen	Aktis H 3-Kapseln	Venyl-Tropfen	Aktis H 3-Kapseln	Venostasin
Dosis ≙ in mg RKE	150	5 Stück 150	13 ml 150	6 Stück 150	7 ml 80	3 Stück 75	4 Stück 80
Zahl der Versuchspersonen	10	5	5	5	10	10	5
Zahl der Einzelmessungen	100	50	50	50	100	100	50
Mittelwert der Kapazitätsabnahme in ml/100 WTG bei							
Staudruck 30 mm Hg	0,184	0,229	0,258	0,421	0,186	0,167	0,411
40 mm Hg	0,281	0,233	0,496	0,444	0,245	0,076	0,426
50 mm Hg	0,218	0,381	0,591	0,527	0,362	0,219	0,382
60 mm Hg	0,365	0,446	0,691	0,597	0,378	0,327	0,373
Mittelwert der Kapazitätsabnahme insgesamt in ml/100 WTG	0,225	0,277	0,434	0,430	0,263	0,196	0,371
Signifikanz der Kapazitätsabnahme innerhalb einer Meßreihe (Wilcoxon-Test)	$p=0,008$ → signifikant	$p<0,0001$ → signifikant	$p<0,0001$ → signifikant	$p<0,0001$ → signifikant	$p<0,0001$ → signifikant	$p=0,0008$ → signifikant	$p=0,001$ → signifikant

Abbildung 21 dagegen stellt die Druck-Volumen-Schleife bei fortlaufender Registrierung dar vor und eine Stunde nach Gabe von 6 Kapseln Aktis H 3 bei einer Versuchsperson.
Zur Beurteilung der Frage, ob sich bei den 7 Versuchsreihen eine oder mehrere befinden, die sich hinsichtlich der Wirkung von den übrigen abheben, wurde eine einfache Varianzanalyse durchgeführt. Hierbei kann allerdings keine eindeutige Signifikanz festgestellt werden.
Auch Varianzanalysen, bei denen die Kapazitätsabnahme bei den Meßreihen nach den Staudrucken aufgeschlüsselt wurde, brachten in keinem Fall eine Signifikanz.
Man kann also annehmen, daß die beobachteten Abweichungen der Meßreihen untereinander zufälliger Natur sind..

3) Kann eine dosisabhängige Wirkung der Roßkastanienextrakt-haltigen Präparate festgestellt werden?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden t-Tests durchgeführt, wobei je zwei Versuchsreihen miteinander verglichen wurden.
Es ergab sich folgendes:

Tabelle 5:



t-Tests zwischen den übrigen Versuchsreihen brachten keine Signifikanz.

Aus Tabelle 5 ist die dosisabhängige Wirkung eindeutig abzulesen. Statistisch gesicherte Unterschiede in den Gruppen ergeben sich also bei Venyl-Tropfen in einer Dosis von 150 mg RKE und 80 mg RKE, ebenso bei Aktis H 3-Kapseln in einer Dosis von 150 mg RKE und 75 mg RKE.
Wie sich der Unterschied zwischen dem Versuchspräparat "Fischer" mit 150 mg

reinem RKE und Aktis H 3-Kapseln mit 150 mg RKE ergibt, ist noch ungeklärt.
Die Abbildungen 22 und 23 zeigen die Druck-Volumen-Kurven von Venyl-Tropfen und Aktis H 3-Kapseln. Bei beiden Diagrammen ist schon bei der niedrigen Dosierung eine Linksverschiebung zu sehen, was einer Abnahme der peripheren Gefäßkapazität entspricht. Bei höherer Dosis ist eine weitere Verschiebung der Kurven in Richtung kleinerer Volumina festzustellen.

Außerdem ergaben die Messungen eine Bestätigung, daß die Kapazitätsabnahme umso ausgeprägter ist, je höher die Ausgangskapazität vor Verabreichung des Medikamentes ist.
Dies zeigen die Abbildungen 24 und 25, bei denen die Änderung der venösen Kapazität in Abhängigkeit von der Kapazität vor der Medikation dargestellt ist. Dabei ist wieder die von der Dosis abhängige Wirkung zu sehen.

Für irgendwelche Nebenwirkungen gab es keine Anhaltspunkte. Blutdruck und Puls der Versuchspersonen änderten sich nicht. Keiner der Versuchspersonen klagte über Unverträglichkeit.

D. DISKUSSION

1) Vergleich der beiden Methoden zur Messung von Druck-Volumen-Diagrammen der Wadengefäße bei Ruhebedingungen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindeutig, daß die Druck-Volumen-Kurven, die, einmal nach der herkömmlichen Methode aus einzelnen Meßpunkten aufgezeichnet, zum anderen als fortlaufend registrierte Druck-Volumen-Schleife dargestellt wurden, genau übereinstimmen. Sie zeigen diesselben Werte - innerhalb der normalen Streubreite - für die maximale periphere Gefäßkapazität auf, sowohl in Versuchsreihen mit 100 bzw. 23 Einzelmessungen, wie auch bei einzelnen Versuchspersonen, bei denen die venöse Kapazität am Unterschenkel nach beiden Methoden gemessen wurde.
Die Streubreiten liegen bei beiden Methoden in derselben Größenordnung.
Wie können sie erklärt werden?
Die Gesamtstreuung setzt sich zusammen aus einem methodisch bedingten Meßfehler und den individuellen Unterschieden derVersuchspersonen. Eine genaue Trennung dieser Faktoren ist nicht möglich, höchstens eine Abschätzung (3, 4).
Methodische Fehlerquellen (19, 20):
Sie können entstehen durch zunehmende Volumenempfindlichkeit der Manschette bei steigendem Manschettendruck. Die Drucksteigerung im Laufe der Messung aber ist gering, außerdem werden die Eichzacken von der wechselnden Volumenempfindlichkeit ebenfalls betroffen.
Der Fehler fällt nicht ins Gewicht (10):
Drucksteigerungen in der Meßmanschette durch Temperatureinflüsse spielen keine Rolle, wenn die Temperatur nicht schneller als 1^{o} C in 2 Minuten ansteigt (20), was bei unseren Versuchen nicht der Fall war.
Ungenauigkeiten treten auf beim Auswerten:
Beim Ausmessen der Eichzacke und vor allem bei der Umrechnung des Volumens auf 100 ml Weichteilgewebe; es kann nur ein Näherungswert angegeben werden (8). Die Fehlergrenze liegt in der überwiegenden Anzahl der Fälle unter $\pm$ 10%.
Diese Fehlerbreite ergibt sich für beide Methoden. Daneben sind physiologische Schwankungen für die Größe der Streuung verantwortlich.

In Abbildung 11 sind 4 Druck-Volumen-Schleifen dargestellt, die an einer Versuchsperson im Abstand von je 30 Minuten gemessen wurden. Aus Tabelle 3 entnimmt man die Werte 0,07 bis 0,32 ml/100 ml WTG für den mittleren Fehler der Einzelmessung.
Druck-Volumen-Kurven, die an einer Versuchsperson an mehreren Tagen gemessen wurden, zeigen eine größere Standardabweichung.
Die maximale Gefäßkapazität ist auch abhängig vom Druck in den Venen und somit vom Druck in der proximalen Staumanschette (25). Je nach Adipositas, Muskelentwicklung und Lage der Venen wird ein Teil des Manschettendruckes durch das Gewebe abgefangen und es wirkt nur ein mehr oder weniger großer Teil des Staudruckes auf die Venen (1).
Ein Vergleich der beiden Methoden zur Messung der peripheren Gefäßkapazität ergibt, daß
a) die Fehlerbreite der Registrierung und Auswertung in denselben Größenordnungen liegen,
b) die fortlaufende Registrierung der Druck-Volumen-Schleife Vorteile hat gegenüber der herkömmlichen Methode der Darstellung des Druck-Volumen-Diagramms aus einzelnen Meßpunkten: Einmal werden die Untersuchungen wesentlich abgekürzt. Die Herstellung einer Druck-Volumen-Kurve aus einzelnen Plethysmogrammen dauert ca. 1 - 1 1/2 Stunden, während eine vollständige Druck-Volumen-Schleife in 12 Minuten aufgezeichnet ist.
Zum anderen können neben Gefäßkapazität und Durchblutung noch weitere Meßgrößen erfaßt werden, denn es werden die Volumenänderungen sowohl bei steigendem wie auch bei fallendem Manschettendruck registriert. Der ansteigende Teil der Druck-Volumen-Schleife entspricht dabei der Druck-Volumen-Kurve, die aus einzelnen Meßpunkten zusammengesetzt wird. Bei fallendem Staudruck kommt es primär zu einer weiteren Volumenzunahme (Abb. 4), die durch den erneuten arteriellen Einstrom bedingt ist. Wenn dann das angestaute Volumen wieder abfließen kann, geht die Kurve auf ihren Ausgangspunkt zurück.
Form und Größe dieser Ausbuchtung bedarf noch weiterer Untersuchungen. Außerdem hat sich gezeigt, daß mit Hilfe der Druck-Volumen-Schleife eine Beurteilung der Ödembereitschaft möglich ist. Dies äußert sich so, daß die Schleife absteigend nicht mehr auf ihren Ausgangswert zurückgeht, sondern ein Restvolumen anzeigt. Die fortlaufende Registrierung von Druck-Volumen-Schleifen mit Hilfe eines x-y-Schreibers kann als ein neuer Weg in der Venenverschlußplethysmographie gewertet werden, da sie einfacher und zeitsparender ist, sowohl während des Versuchs, als auch bei der Auswertung. Darüber hinaus ermöglicht sie uns Aussagen über weitere Meßgrößen zu machen.

2) Vergleich der Werte für die maximale venöse Kapazität der Wadengefäße mit denen anderer Untersuchungen

Tabelle 6:
Venöse Kapazität der Unterschenkelgefäße in ml/100 ml WTG.

p in mm Hg	eigene Messungen		Gröber (22)	Rahmer (38)	Steinle (51)	Nehring (32)
	aus Einzelmessungen	fortlaufend registriert				
20	0,55	0,68	0,68	0,38		
30	0,99	1,03	1,23	1,24		
40	1,26	1,37	2,08	2,12		
50	1,56	1,60	2,83	2,85		
60	1,87	1,87	3,44	3,41		
70		2,08	3,99	3,88	2,15	2,55

Die Messungen wurden an 20 - 100 Versuchspersonen durchgeführt.
Da die Versuchsbedingungen nicht immer dieselben waren, lassen sich die Werte nicht gut vergleichen. Es ist dies auch nicht so wichtig, da diese Messungen meist herangezogen werden als Vergleichsversuche an einer Versuchsperson. Man geht dann von den gleichen Versuchsbedingungen aus, wie Temperatur, Lagerung etc. Dann können Aussagen über Gefäßtonus und seine Änderung, z.B. durch entsprechende Pharmaka gemacht werden, denn es spielt hierbei weniger der absolute Wert der Gefäßkapazität als vielmehr die Änderung eine Rolle. Aus diesem Grunde ist auch die große Streuung, die durch die individuellen Unterschiede hauptsächlich bedingt sind, von untergeordneter Bedeutung.

3) Wirkung von Roßkastanienextrakt-haltigen Präparaten auf den Venentonus bei oraler Applikation

Die vorliegenden Ergebnisse bringen klar zum Ausdruck, daß die periphere Gefäßkapazität durch Gesamtextrakt von Roßkastaniensamen verringert wird. Obwohl die 4 Präparate Venyl-Tropfen, Venyl-Kapseln, Aktis H 3-Kapseln und Venostasin verschiedene Zusammensetzungen aufweisen, können keine statistisch gesicherten Unterschiede hinsichtlich der venentonisierenden Wirkung festgestellt werden. Der Schluß liegt nahe, daß die Gefäßrigidität durch den Roßkastanienextrakt zugenommen hat; es wurde ja bei allen Präparaten

die Dosierung so gewählt, daß immer 150 mg (bzw. 80 u. 75 mg) reiner RKE verabreicht wurde. Bestätigt wird dies durch eine weitere Versuchsreihe, bei der die Versuchspersonen eine Kapsel reinen RKE "Fischer" mit 150 mg bekamen. Hierbei kann ebenfalls eine Verringerung der venösen Kapazität festgestellt werden (Abb. 13). Die Größe der Kapazitätsabnahme durch reinen Roßkastanienextrakt unterscheidet sich nicht von der durch die übrigen Präparate.

Die venentonisierende Wirkung des Roßkastanienextraktes bei intravenöser Gabe wurde schon in Tierversuchen nachgewiesen (23).

An Patienten stellen Scheele und Matis nach i.v. Injektion von RKE-haltigen Präparaten eine Steigerung des Venentonus fest (45).

Ähnliche Ergebnisse brachten noch eine Reihe anderer Untersuchungen (11, 23, 26, 28, 30, 40, 44, 45). Bei den vorliegenden Messungen wurden die Präparate ausschließlich oral verabreicht, woraus Rückschlüsse über die Resorption im Magen-Darm-Trakt gezogen werden können.

In der Literatur konnte ebenfalls eine Bestätigung der venentonisierenden Wirkung bei oraler Applikationsform gefunden werden (5, 6, 11, 14, 17, 32, 39, 43, 44, 48, 57).

Aus dem Nachweis der dosisabhängigen Wirkung der Roßkastanienextrakt-haltigen Präparate auf die Gefäßrigidität darf auf die Resorption im Magen-Darm-Trakt gefolgert werden.

Die vorliegenden Untersuchungen konnten die Abnahme der peripheren Gefäßkapazität und damit die Zunahme des Venentonus an gefäßgesunden Versuchspersonen durch Roßkastanienextrakt-haltige Präparate statistisch sichern. Es wurde außerdem festgestellt, daß bei höherer Ausgangskapazität der Venentonus mehr gesteigert wird. Diese Tatsache ist deshalb von Bedeutung, da ja beim Orthostatiker mehr als die doppelte Blutmenge in den Beinvenen versackt im Vergleich zu gefäßgesunden Versuchspersonen (5). Es kann erwartet werden, daß die venentonisierende Wirkung bei diesen Patienten bei Gabe von RKE-haltigen Präparaten noch wesentlicher ausgeprägt ist.

E. ABBILDUNGEN

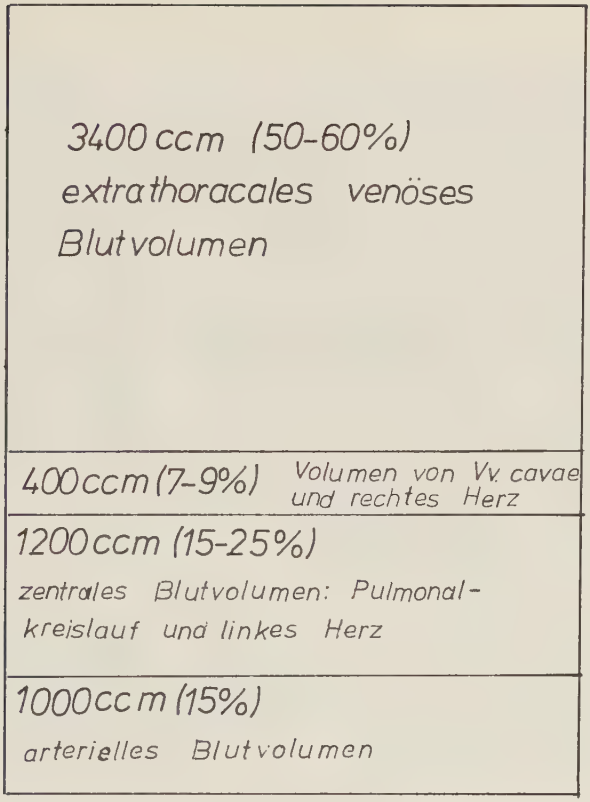


Abb. 1 Verteilung des Gesamtblutvolumens auf die einzelnen Gefäßabschnitte. Gesamtblutvolumen: 6000 ccm (100%).

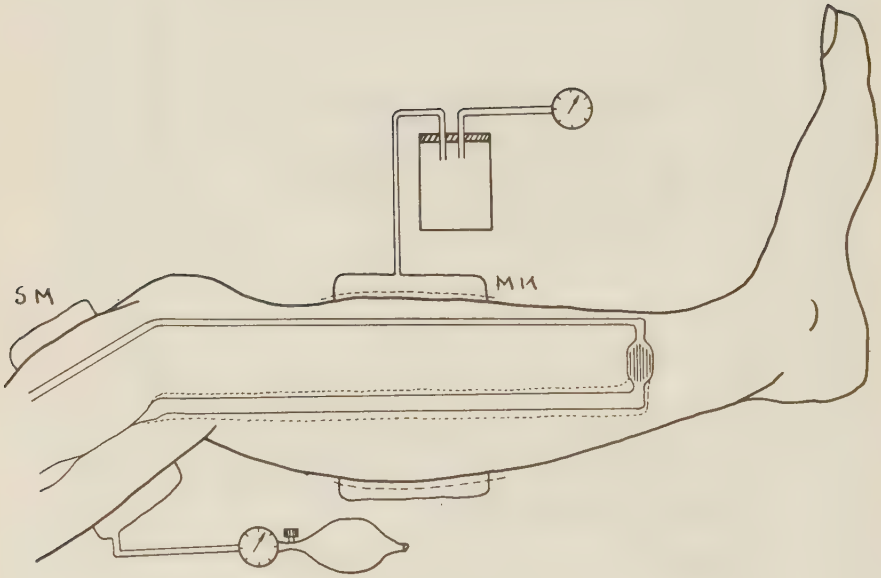


Abb. 2 Schematische Darstellung der Venenverschlußplethysmographie nach dem Prinzip der Manschettenplethysmographie.
SM = Staumanschette
MM = Meßmanschette

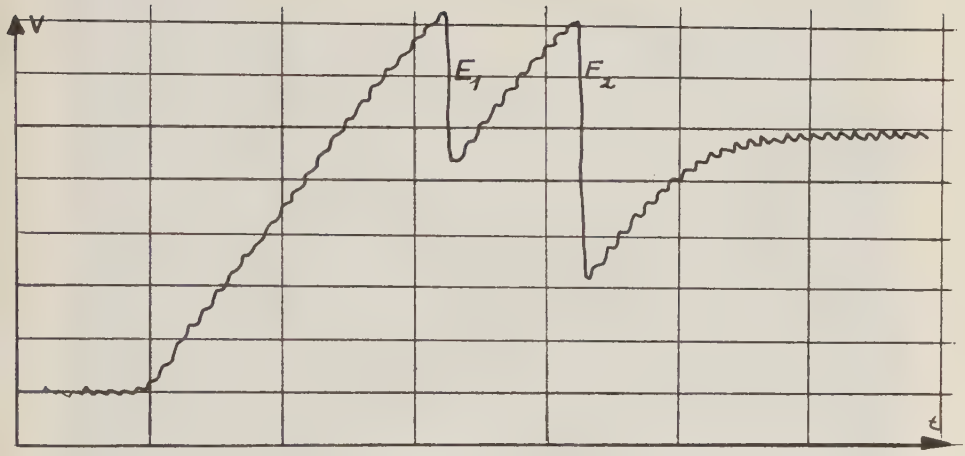


Abb. 3 Venenverschlußplethysmogramm bei einem Staudruck von 40 mm Hg
Ordinate: Volumenänderung
Abszisse: Zeitschreibung
E_1 = Eichzacke von 2 ml
E_2 = Eichzacke von 4 ml

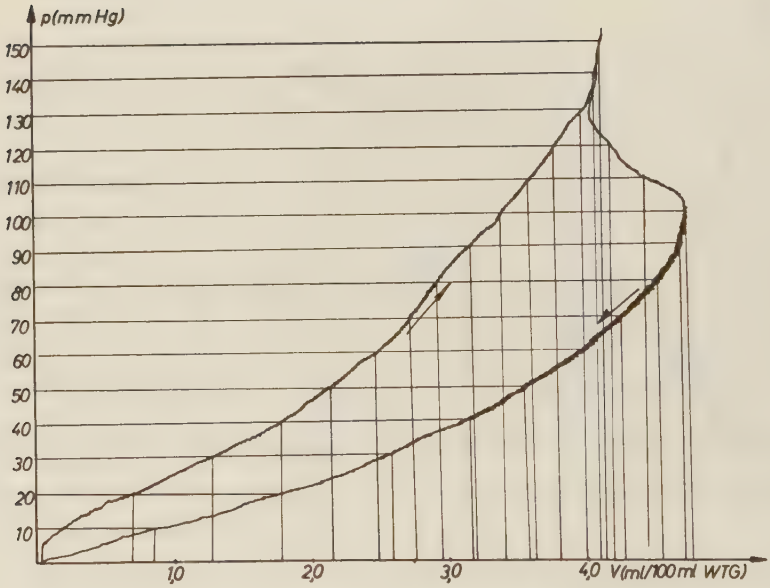


Abb. 4 Fortlaufend registrierte Druck-Volumen-Schleife vom Unterschenkel
Ordinate: Manschettendruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenänderung (V) in ml/100 ml WTG
Die Pfeile weisen die Umlaufrichtung

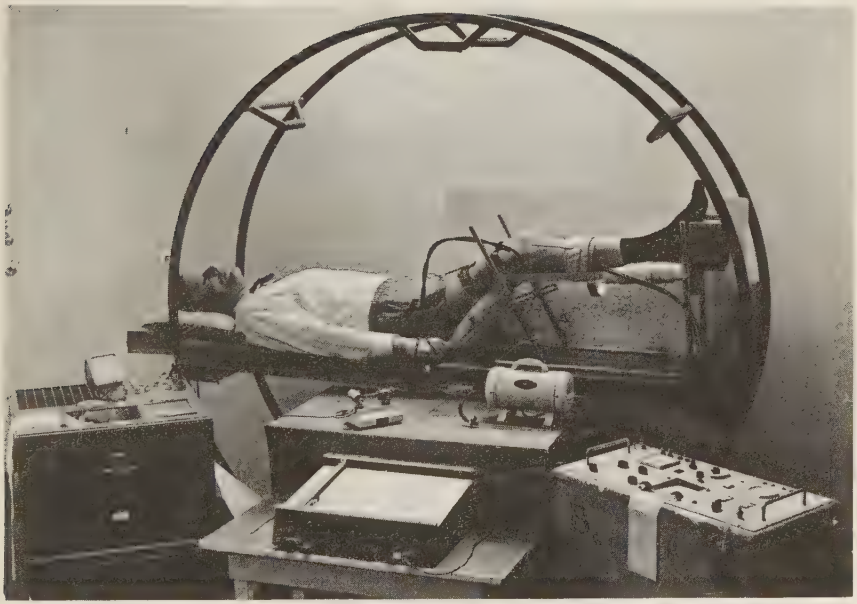


Abb. 5 Versuchsanordnung zur fortlaufenden Registrierung von Druck-Volumen-Schleifen vom Unterschenkel

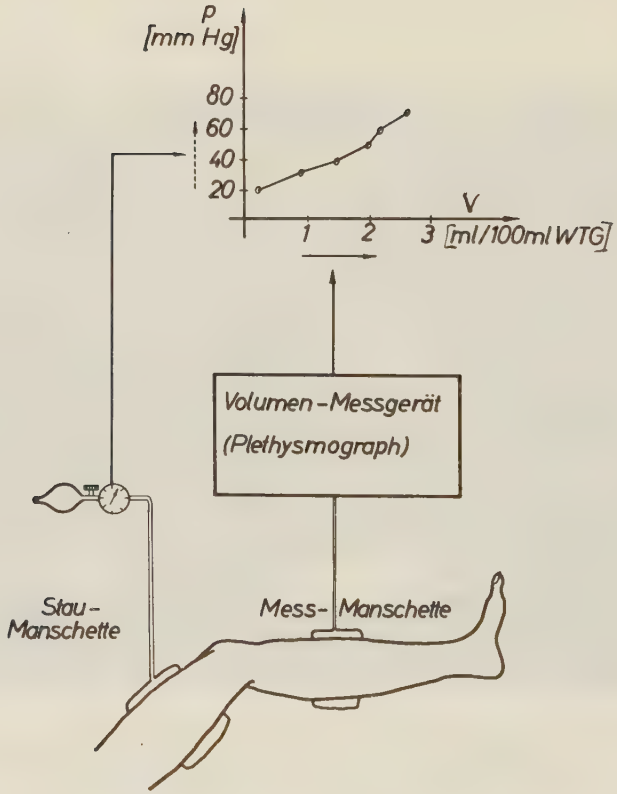


Abb. 6 Schematische Darstellung der Messung von Druck-Volumen-Diagrammen durch Aufzeichnung einzelner Meßpunkte. Es resultiert eine Druck-Volumen-Kurve.

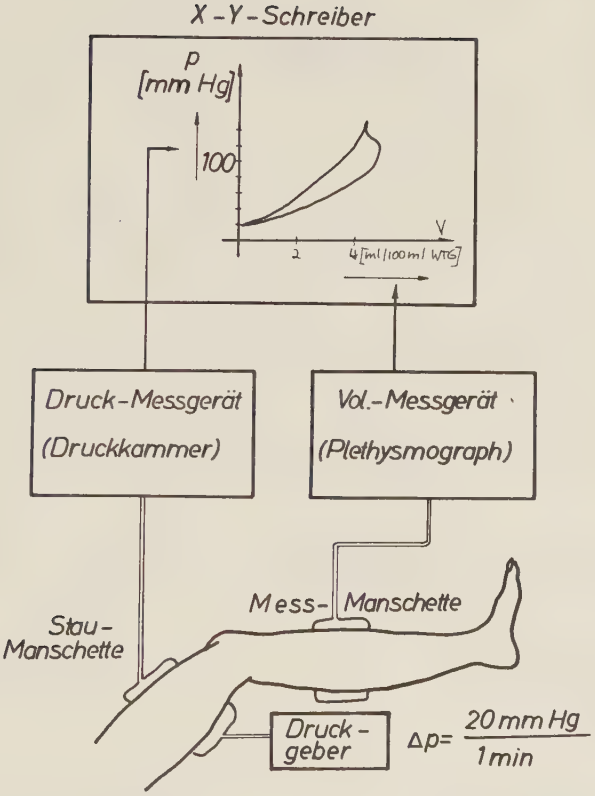


Abb. 7 Schematische Darstellung der Messung von Druck-Volumen-Diagrammen durch fortlaufende Registrierung einer Druck-Volumen-Schleife

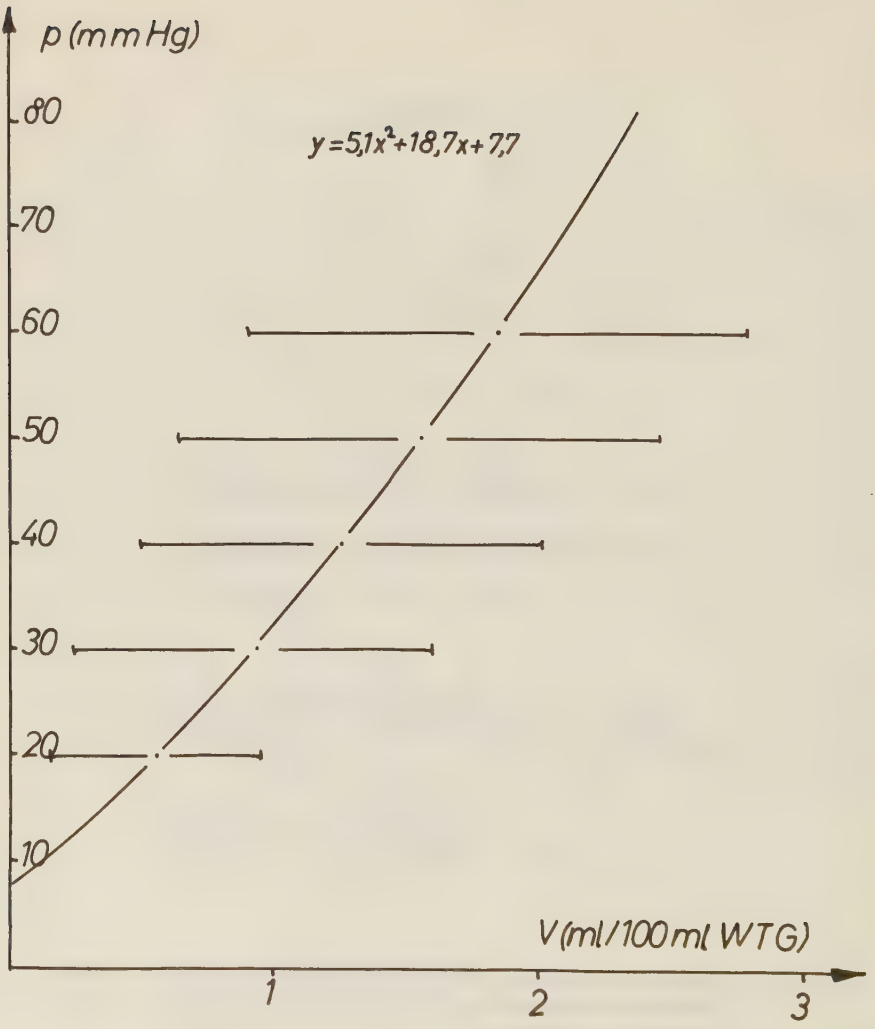


Abb. 8 Mittleres Druck-Volumen-Diagramm an 40 VP mit Standardabweichungen aufgezeichnet nach der herkömmlichen Methode aus Einzelplethysmogrammen
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme der Wade (V) in ml/100 ml WTG

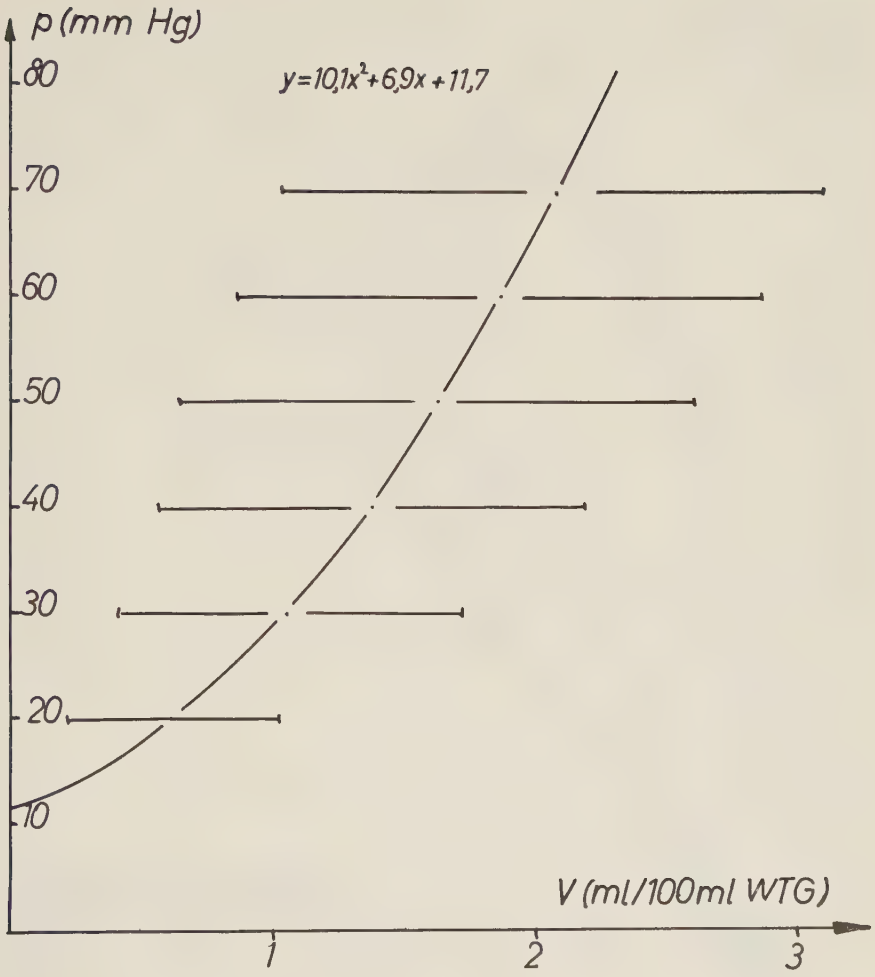


Abb. 9 Mittleres Druck-Volumen-Diagramm mit Standardabweichungen aufgezeichnet aus 23 fortlaufend registrierten Druck-Volumen-Schleifen
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme der Wade (V) in ml/100 ml WTG

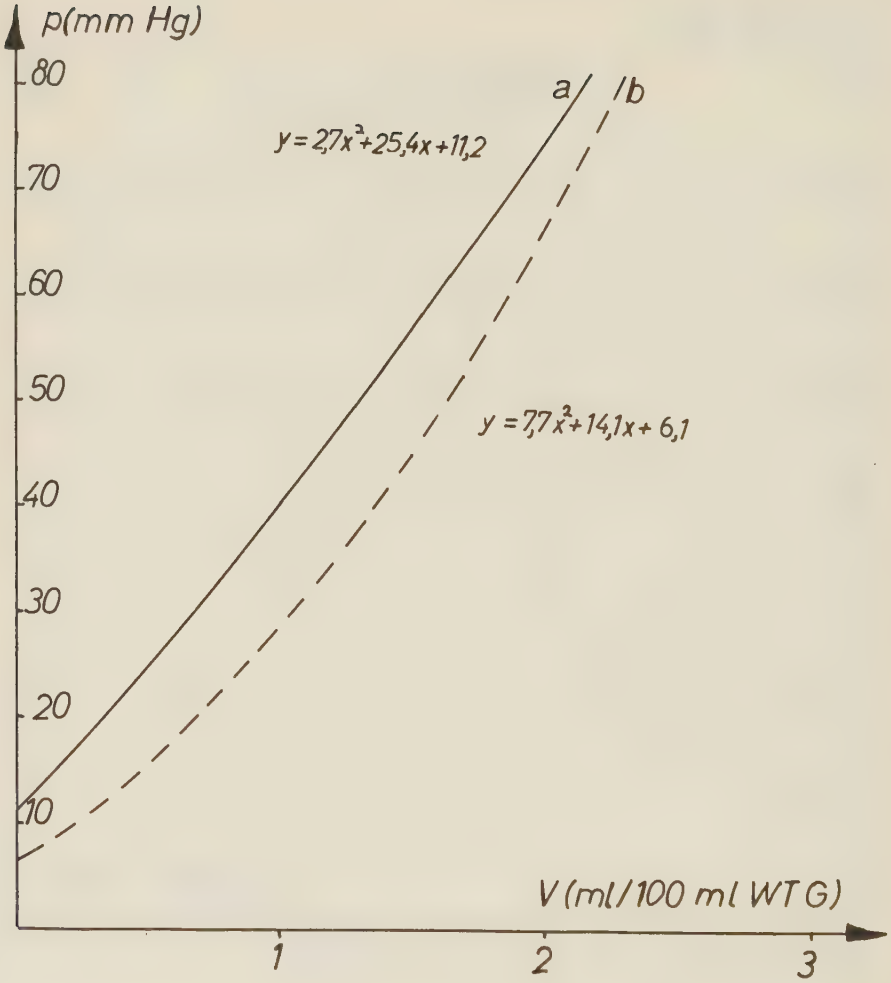


Abb. 10 2 Druck-Volumen-Diagramme einer VP
a (———) aus einzelnen Meßpunkten zusammengesetzt
b (- - - - -) als Druck-Volumen-Schleife fortlaufend registriert
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme der Wade (V) in ml/100 ml WTG

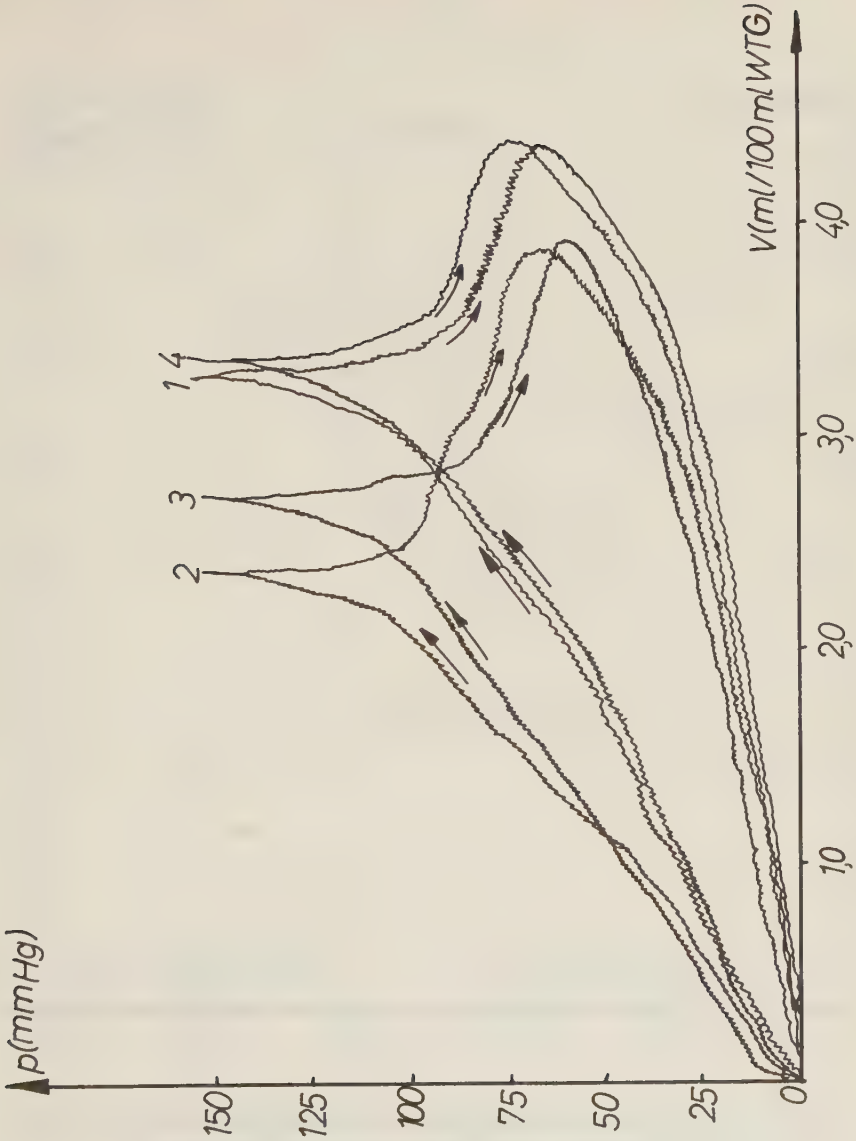


Abb. 11 Fortlaufend registrierte Druck-Volumen-Schleife von 1 VP im Abstand von je 30 Minuten gemessen
Schleife 1 = 1. Messung, Schleife 2 = 2. Messung,
Schleife 3 = 3. Messung, Schleife 4 = 4. Messung
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG

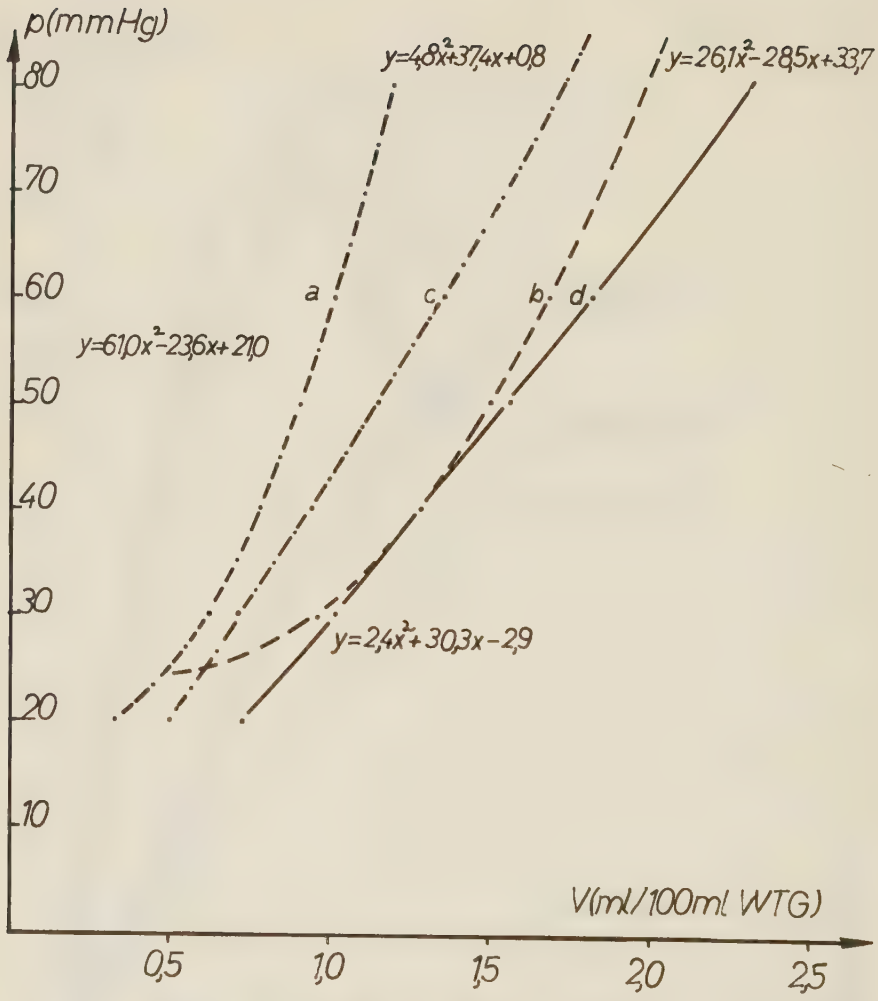


Abb. 12 4 Druck-Volumen-Diagramme einer VP gemessen an verschiedenen Tagen aufgezeichnet aus einzelnen Meßpunkten
a = 1. Messung, b = 2. Messung, c = 3. Messung,
d = 4. Messung
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG

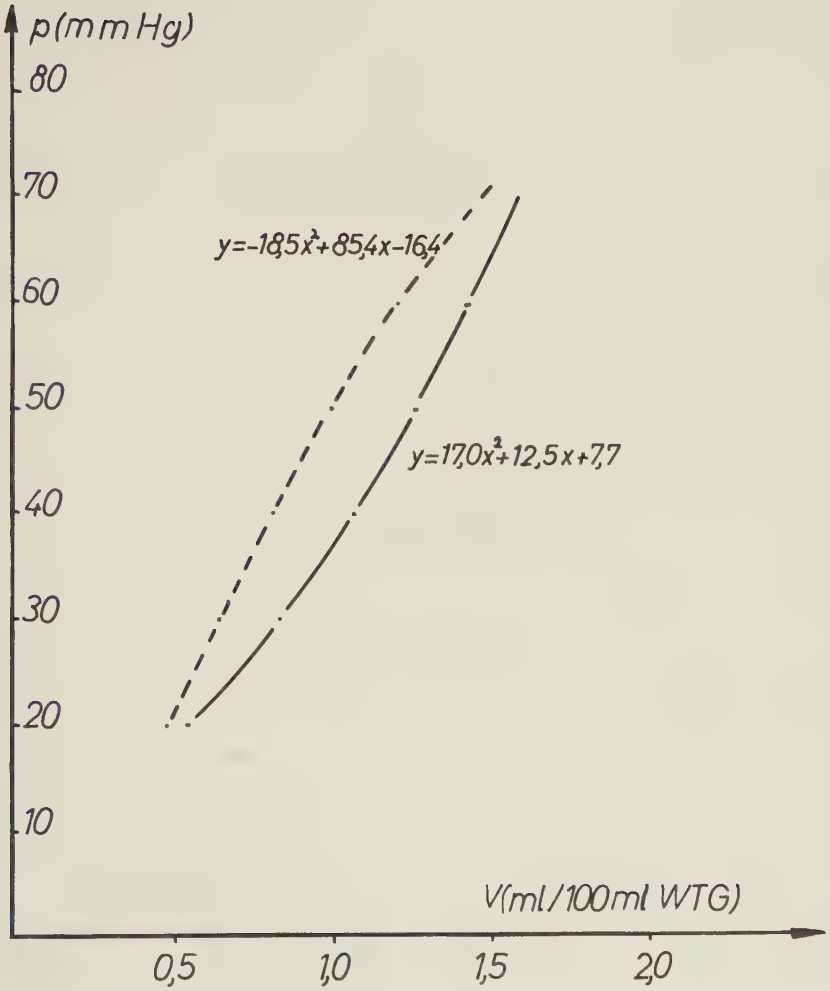


Abb. 13 Druck-Volumen-Diagramme der Wade vor und 1 Stunde nach Gabe von 1 Kapsel des Versuchspräparates "Fischer" bei 10 VP mit je einer Messung am rechten und linken Bein
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
·—·—· vor Medikation
- - - - 1 Stunde nach 1 Kapsel RKE "Fischer"

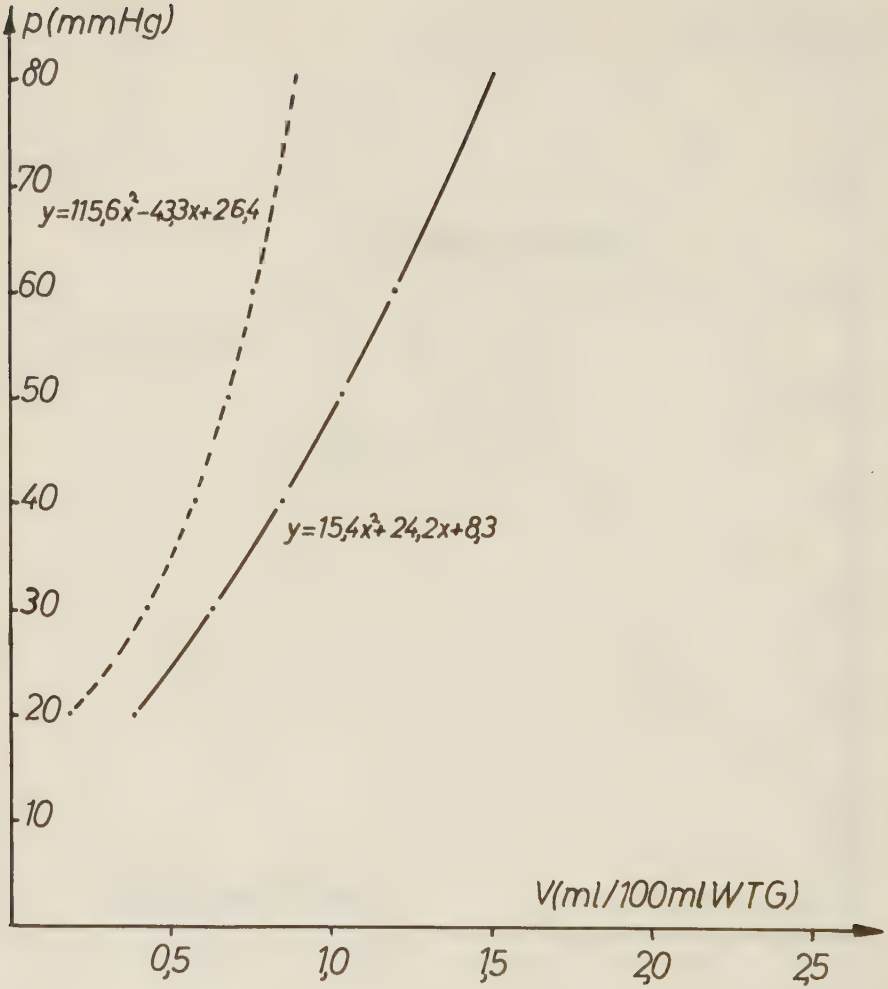


Abb. 14 Druck-Volumen-Diagramme der Wade vor und 1 Stunde nach Gabe von 5 Venyl-Kapseln bei 5 VP mit je Messungen rechts und links
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
——·—— vor Medikation
------- 1 Stunde nach 5 Venyl-Kapseln

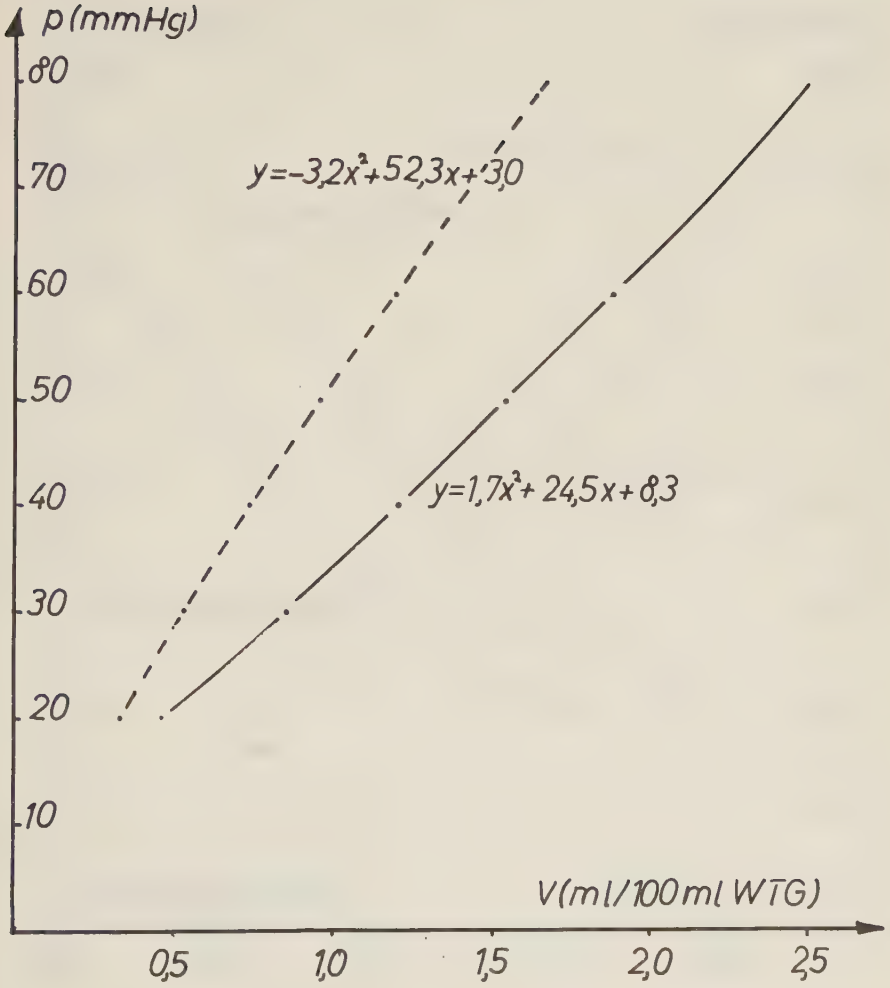


Abb. 15 Druck-Volumen-Diagramme der Wade vor und 1 Stunde nach Gabe von 13 ml Venyl-Tropfen bei 5 VP mit je Messungen rechts und links
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
——.—— vor Medikation
---.--- 1 Stunde nach 13 ml Venyl-Tropfen

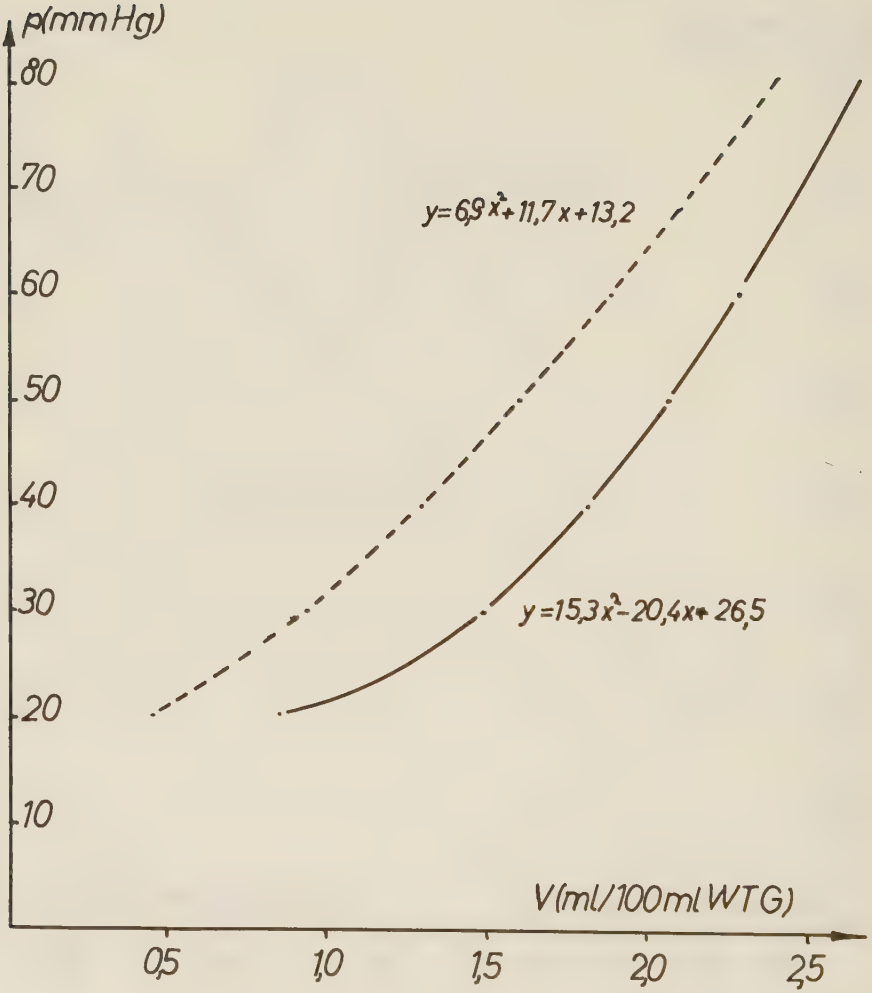


Abb. 16 Druck-Volumen-Diagramme der Wade vor und 1 Stunde nach Gabe von 6 Kapseln Aktis H 3 bei 5 VP mit je Messungen rechts und links
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
——·—— vor Medikation
------- 1 Stunde nach 6 Aktis H 3-Kapseln

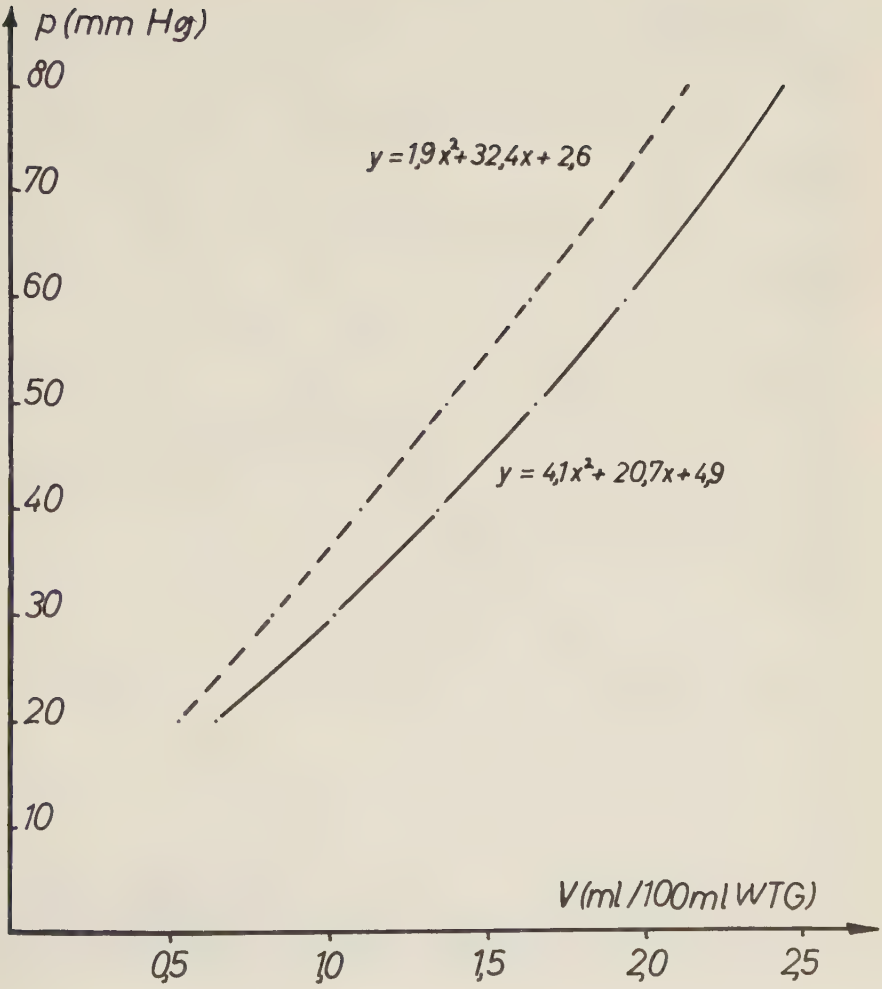


Abb. 17 Druck-Volumen-Diagramme der Wade vor und 1 Stunde nach Gabe von 7 ml Venyl-Tropfen bei 10 VP mit je Messungen rechts und links
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
——·—— vor Medikation
- - - - - - - 1 Stunde nach 7 ml Venyl-Tropfen

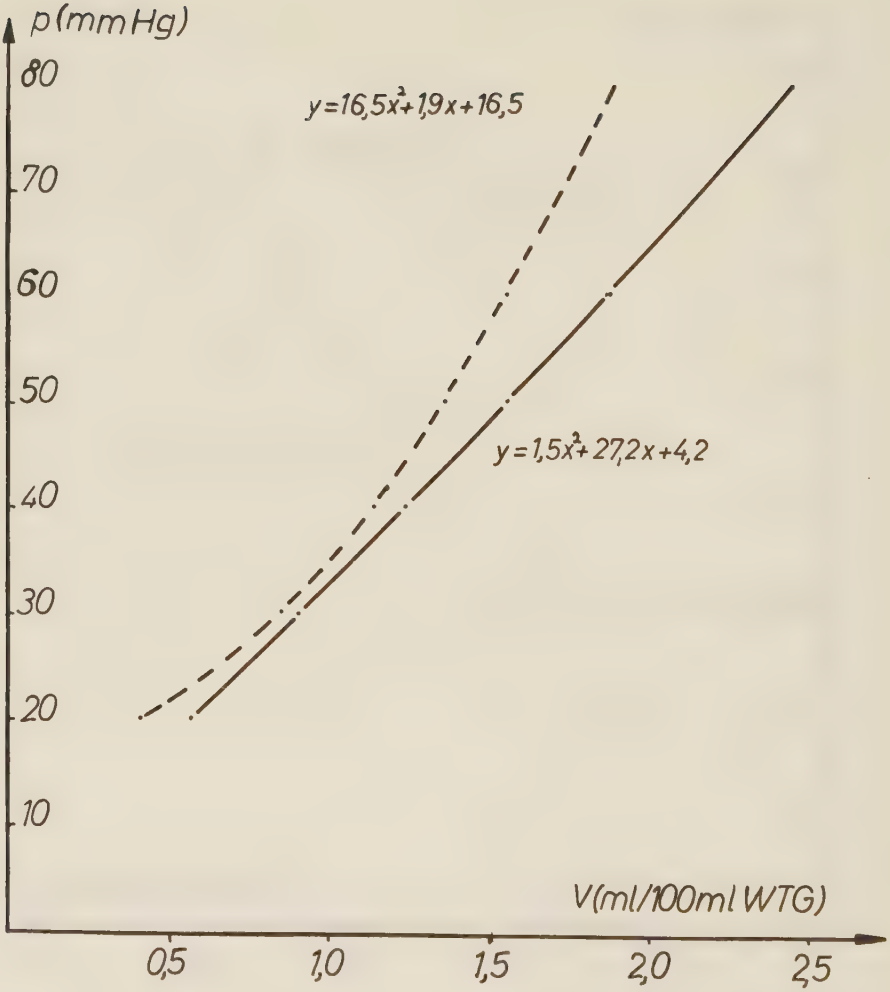


Abb. 18 Druck-Volumen-Diagramme der Wade vor und 1 Stunde nach Gabe von 3 Kapseln Aktis H 3 bei 10 VP mit je Messungen rechts und links
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
——·—— vor Medikation
---·--- 1 Stunde nach 3 Aktis H 3-Kapseln

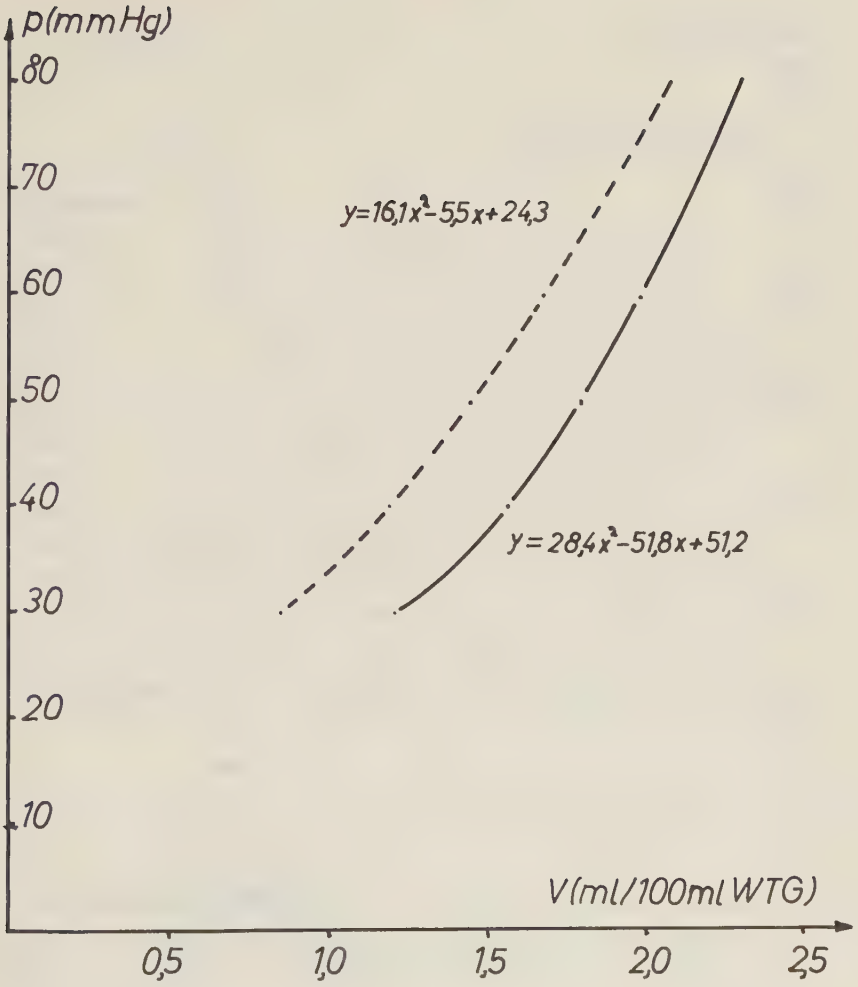


Abb. 19 Druck-Volumen-Diagramme der Wade vor und 1 Stunde nach Gabe von 4 Kapseln Venostasin bei 5 VP mit je Messungen rechts und links
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
——.—— vor Medikation
---.--- 1 Stunde nach 4 Kapseln Venostasin

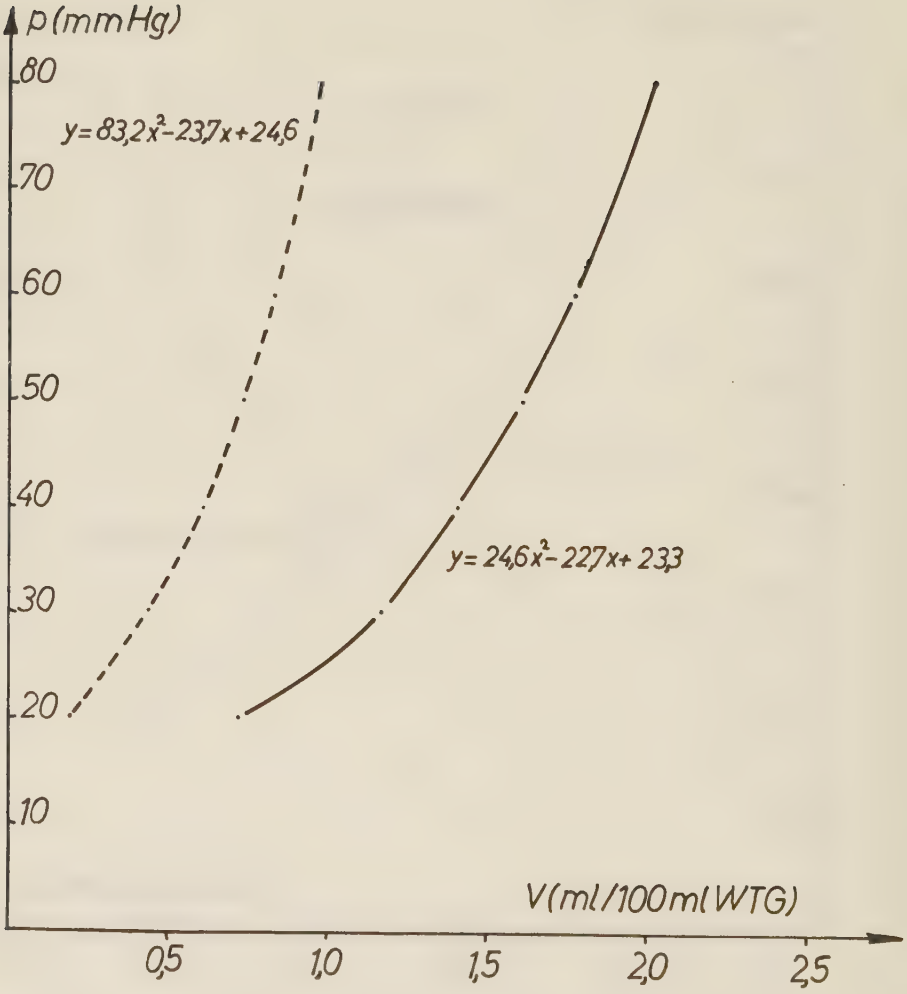


Abb. 20 Veränderung des Druck-Volumen-Diagramms der Wade durch 5 Venyl-Kapseln bei einer VP
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
——·—— vor Medikation
-------- 1 Stunde nach 5 Venyl-Kapseln

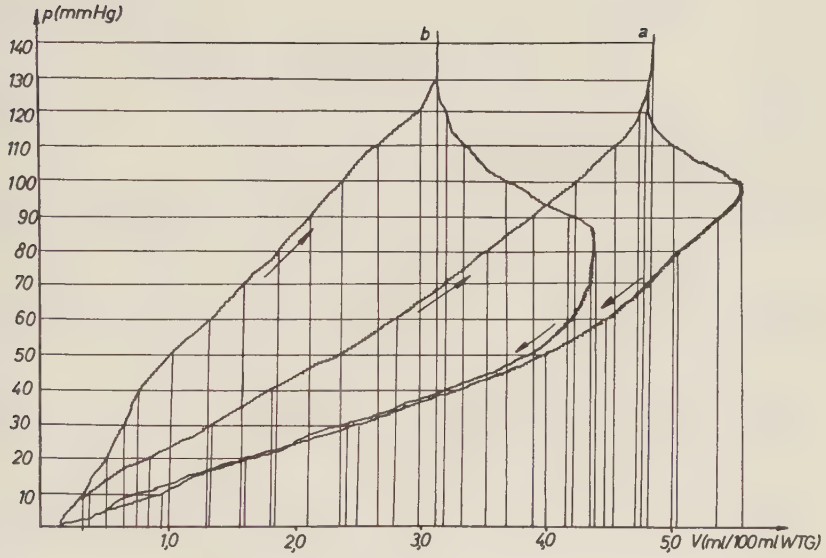


Abb. 21 Fortlaufend mit Hilfe eines x-y-Schreibers registrierte Druck-Volumen-Schleifen vom Unterschenkel bei 1 VP
a vor Medikation
b 1 Stunde nach Gabe von 6 Kapseln Aktis H 3
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
Die Pfeile weisen die Umlaufrichtung

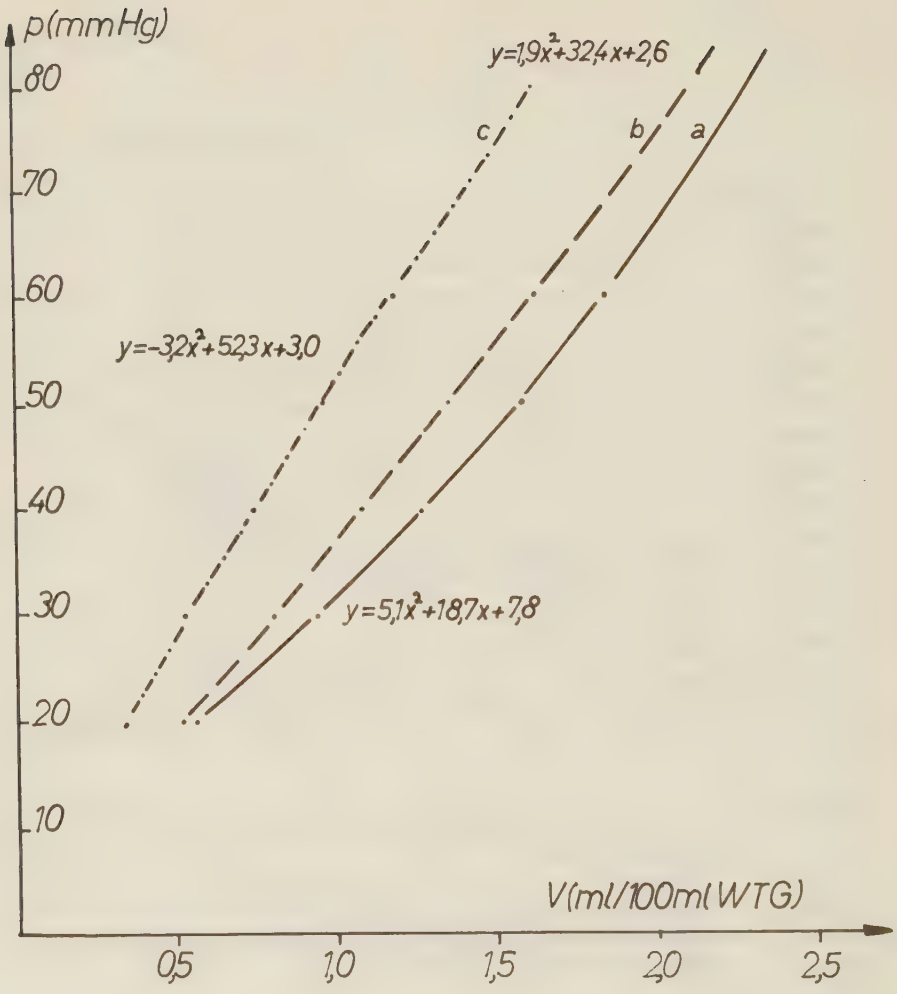


Abb. 22 Veränderung der Druck-Volumen-Diagramme der Wade durch Venyl-Tropfen bei 20 bzw. 10 Einzelmessungen in Abhängigkeit von der Dosis
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
a ——·—— vor Medikation
b —·—·— 1 Stunde nach 7 ml Venyl-Tropfen
c -·-·-·- 1 Stunde nach 13 ml Venyl-Tropfen

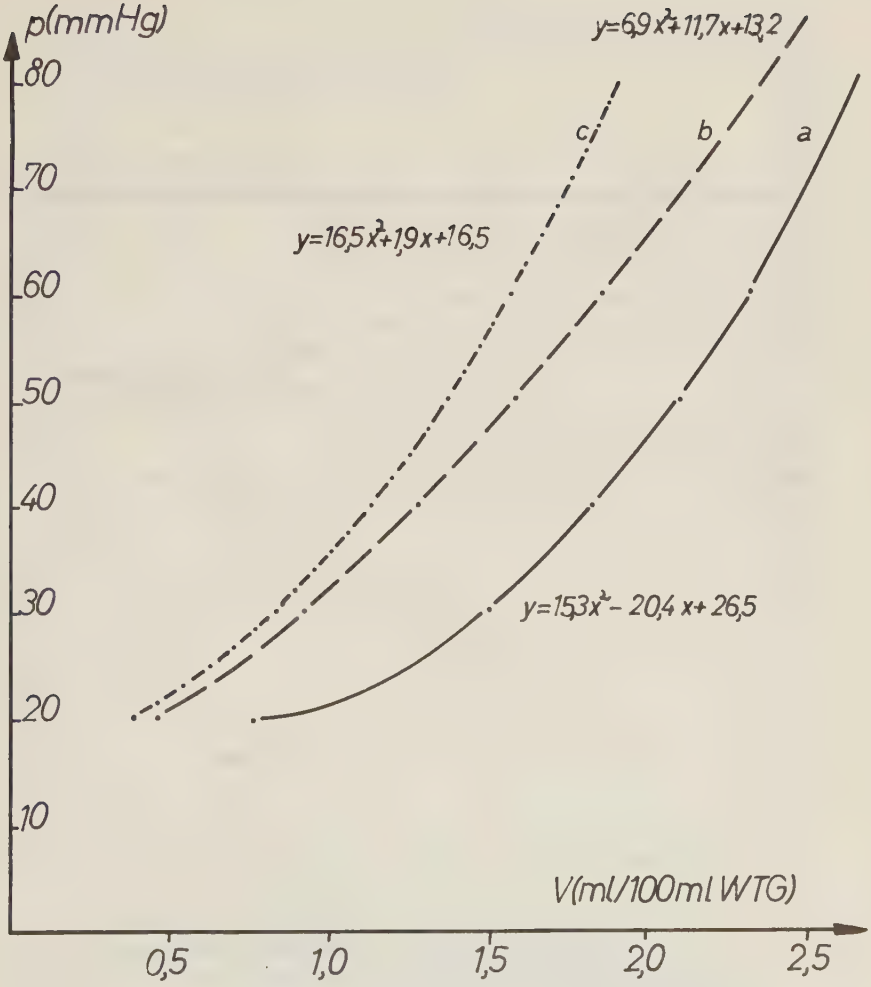


Abb. 23 Veränderung der Druck-Volumen-Diagramme der Wade durch Aktis H 3-Kapseln bei 20 bzw. 10 Einzelmessungen in Abhängigkeit von der Dosis
Ordinate: Staudruck (p) in mm Hg
Abszisse: Volumenzunahme (V) in ml/100 ml WTG
a ——— vor Medikation
b —·—· 1 Stunde nach 3 Kapseln Aktis H 3
c -·-·-· 1 Stunde nach 6 Kapseln Aktis H 3

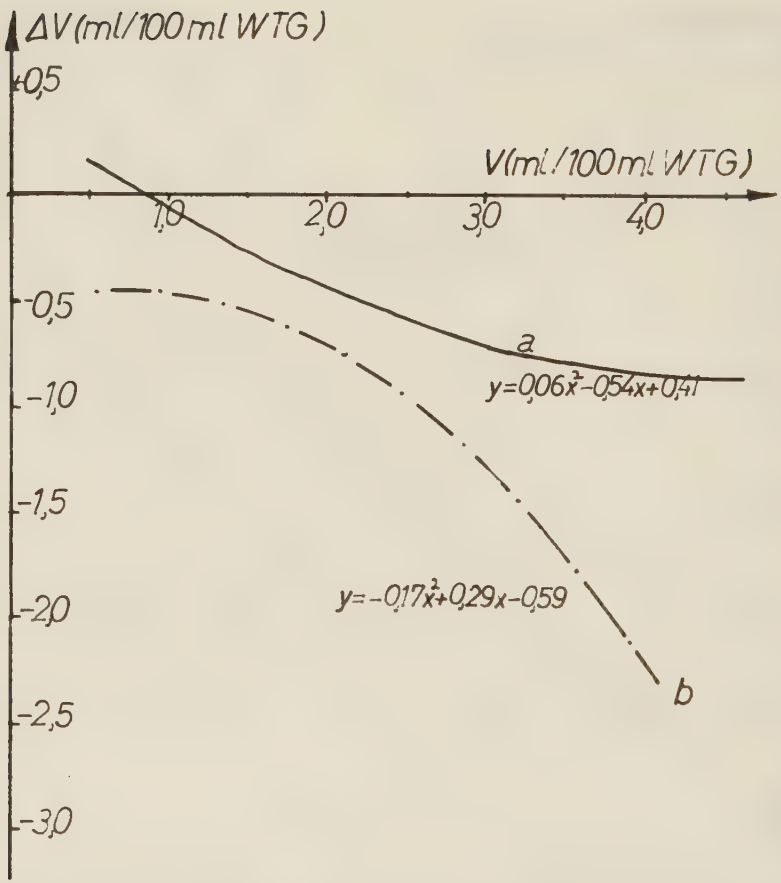


Abb. 24 Veränderungen der venösen Kapazität der Wade durch Venyl-Tropfen in Abhängigkeit von der Kapazität vor der Medikation bei 20 bzw. 10 VP

Ordinate: Veränderung der venösen Kapazität (ΔV) bei einem Staudruck von 60 mm Hg in ml/100 ml WTG

Abszisse: venöse Kapazität der Wade (V) bei einem Staudruck von 60 mm Hg vor Medikation in ml/100 ml WTG

a ——— 7 ml Venyl-Tropfen

b - - - - - - 13 ml Venyl-Tropfen

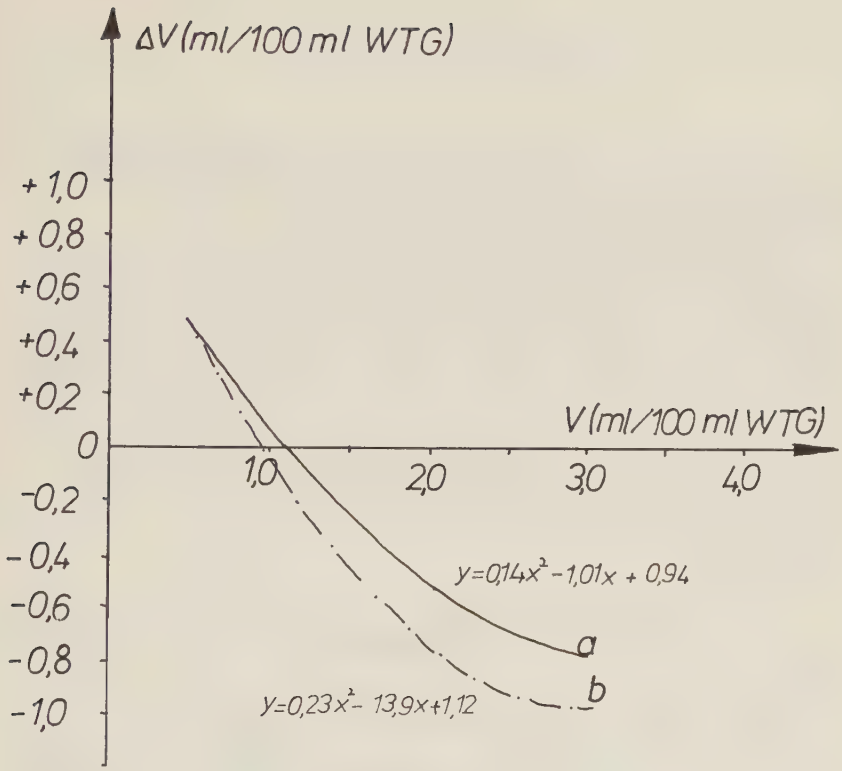


Abb. 25 Veränderungen der venösen Kapazität der Wade durch Aktis H 3-Kapseln in Abhängigkeit von der Kapazität vor Medikation bei 20 bzw. 10 VP

Ordinate: Veränderung der venösen Kapazität (ΔV) bei einem Staudruck von 60 mm Hg in ml/100 ml WTG

Abszisse: venöse Kapazität (V) bei einem Staudruck von 60 mm Hg vor Medikation in ml/100 ml WTG

a ——— 3 Kapseln Aktis H 3

b - - - - - - 6 Kapseln Aktis H 3

F. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden plethysmographische Messungen der venösen Gefäßkapazität des Unterschenkels unter Ruhebedingungen durchgeführt:
a) durch Registrierung von Einzelplethysmogrammen
b) durch fortlaufende Registrierung von Druck-Volumen-Schleifen.
Es ergeben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Größe der maximalen Venenkapazität und ihrer Streuung zwischen den beiden Methoden.
Die Registrierung der Druck-Volumen-Schleife bringt eine wesentliche Vereinfachung des Versuchsablaufes mit sich.

Außerdem wurde die Wirksamkeit von 5 verschiedenen Roßkastanienextrakthaltigen Präparaten bei oraler Applikation auf den Venentonus geprüft.
Im einzelnen wurden untersucht:
1. Venyl-Tropfen
2. Venyl-Kapseln
3. Aktis H 3-Kapseln
4. ein von Fa. Fischer überlassenes Versuchspräparat mit reinem Roßkastanienextrakt
5. Venostasin-Kapseln

Dabei fand man folgende Ergebnisse:
a) alle 5 oral verabreichten Präparate haben eine Steigerung der Gefäßrigidität zur Folge, was sich in einer Abnahme der maximalen Venenkapazität zeigt,
b) die Größe der Zunahme des Venentonus hängt von 2 Parametern ab:
   1. von der Dosierung
   2. von der Ausgangskapazität.

Ein Unterschied in der Wirkungsstärke der einzelnen Präparate bei gleicher Dosierung konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anschütz, F. u. E. Burkert: Z. Kreisl.-Forsch. 43, 335 - 343 (1954).
Der Fehler der auskultatorischen Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, Korotkoff an umfangreichen Weichteilen.

2. Barbey, K. u. W. Adam: Arch.klin.exp.Derm. 222, 423 - 429 (1965).
Eine Methode zur Messung von Druck-Volumen-Diagrammen am Bein.

3. Barbey, K. u. W. Adam: Arch.klin.exp.Derm. 222, 574 - 579 (1965).
Die Messung von Druck-Volumen-Diagrammen am Bein; zur methodischen und individuellen Streubreite und deren Ursachen.

4. Barbey, K. u. P. Barbey: Z. Kreisl.-Forsch. 52, 1129 - 1140 (1963).
Ein neuer Plethysmograph zur Messung der Extremitätendurchblutung.

5. Barbey, K. u. K. Brecht: Med. Welt 1965: 727 - 732.
Venentonus, Venenkapazität und ihre Messung.

6. Barbey, K. u. K. Caesar: Med. Welt 1966: 1888 - 1893.
Zur Frage der Behandlung orthostatischer Frühregulationsstörungen.

7. Barbey, K., P. Barbey, K.E. Loose u. J. Terjung: Dtsch.Med.Wschr. 88, 1556 - 1560 (1963).
Plethysmographische Untersuchungen bei arteriellen Durchblutungsstörungen der Extremitäten.

8. Barbey, P.: Med. Dissertation Tübingen 1963.
Größe und Geschwindigkeit der Blutverschiebung in die untere Extremität bei der akuten orthostatischen Belastung.

9. Brecht, K. u. H. Boucke: Klin.Wschr. 31, 1051-1054 (1953).
Die Infraton-Oscillographie, eine neue Methode zur Kontrolle der peripheren Durchblutung.

10. Bub, I.: Med. Dissertation Tübingen 1965.
Normwerte der Durchblutung und venösen Kapazität des Fusses.

11. Buchholz, H.-U.: Medizinische I, 906 - 909 (1957).
Kapillarfunktion und Wasserhaushalt während des Menstruationszyklus und in der Schwangerschaft im Hinblick auf prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten.

12. Cavalli-Sforza, L.: Grundbegriffe der Biometrie.
Auflage, Stuttgart: Fischer 1964.

13. Dortenmann, S.: Medizinische I, 682 - 685 (1953).
Der oscillographische Stautest, ein neues Untersuchungsverfahren zur Beurteilung des Gefäßreaktionsvermögen der Extremitäten.

14. Elsner, W.: Med. Welt 1942: 243 - 244.
Roßkastanienextrakt und Vit. B_1 als peroral wirksames Mittel der Behandlung von Varizen, Haemorrhoiden und anderen Erscheinungen der venösen und lymphatischen Stase.

15. Gauer, O.H. u. J.P. Henry: Klin. Wschr. 34, 356 - 366 (1956).
Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs.

16. Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1960.

17. Gigglberger, H. u. F. Kleibel: Dtsch. Med. Wschr. 77, 462 - 463 (1952).
Beeinflussung erhöhter Kapillarbrüchigkeit bei Hypertonie und haemorrhagischenDiathesen durch Roßkastanienextrakt.

18. Gigglberger, H. u. F. Kleibel: Klin. Wschr. 31, 475 - 477 (1953).
Hyaluronidasehemmung durch Roßkastanienextrakt.

19. Graf, K.: Acta physiol. scand. 60, 120 - 135 (1964).
Auswertung und Meßfehler occlusionsplethysmographischer Durchblutungsregistrierungen.

20. Graf, K. u. A. Westersten: Acta physiol. scand. 46, 1 - 18 (1959).
Untersuchungen über Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten eines flexiblen Extremitätenplethysmographen.

21. Golenhofer, K. u. G. Hildebrandt: Pflügers Arch. 264, 492 - 512 (1957).
Die Reaktion der menschlichen Muskelgefäße auf Durchblutungsdrosselung.

22. Gröber, U.: Med. Disstertation, Tübingen 1967.
Die Dosierung des Kompressionsdruckes von Stützstrümpfen beim varikösen Symptomenkomplex.

23. Hockerts, Th. u. R. Zabka: Ärztl. Forsch. VI,2, 133 - 134 (1952).
Kreislaufeffekte des Roßkastanienextrakts.

24. Husmann, F.: Med. Klinik 61, 379 - 382 (1966).
Sympathikomimetika oder vasotonisierende Sympathikolytika zur Therapie des Orthostasesyndroms?

25. Krug, H., L. Schlicher: Die Dynamik des venösen Rückstroms.
Leipzig: Thieme 1960.

26. Lang, N.: Med. Welt 1961: 1754 - 1757.
Bedeutung der Radioisotopen-Gewebsclearence für Diagnostik und Therapie venöser Rückflußstörungen.

27. Lorenz, D. u. M.L. Marek: Arzneimittel-Forsch. 10, 263 - 272 (1960).
Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. - Aufklärung des Wirkstoffes.

28. Lucas, J.: Med. Welt 1963: 913 - 916.
Erfahrungen mit Aescin in der internen Therapie.

29. Luther, P. u. F. Hauselt: Med. Klinik 56, 20 - 22 (1961).
Neue Erkenntnisse zur Frage der Pathophysiologie und Therapie des Schädel-Hirn-Traumas.

30. Matis, P., J. Scheele, S. Dortenmann: Medizinische I, 716 - 718 (1953).
Beitrag zur Wirkungsweise und Anwendung von Venostasin unter besonderer Berücksichtigung seiner membranabdichtenden und durchblutungsfördernden Wirkung.

31. van der Molen, H.R.: Zbl. Phlebologie 3, 186 - 193 (1964).
Die physiologischen Grundlagen der Kompressionsbehandlung bei venösen und lymphatischen Störungen der unteren Extremität.

32. Nehring, U.: Med. Welt 1966: 1662 - 1665.
Zum Nachweis der Wirksamkeit von Roßkastanienextrakt auf den Venentonus nach oraler Applikation.

33. Overlach, K.R.: Dissertation, Hamburg 1960.
Über die Inhaltsstoffe der Roßkastanie und Versuche zu ihrer Gehaltsbestimmung.

34. Patt, P. u. W. Winkler: Arzneimittel-Forsch. 10, 173 - 175 (1960).
Zur Chemie des Wirkstoffes.

35. Pauschinger, P.: Allgem. Therapeutik 8, 180 - 184 (1968).
Die Durchblutungsmessung mit Hilfe der Venenverschluß-plethysmographie.

36. Pauschinger, P. u. H. Rieckert: Ärzt.Forsch. XXII, 6, 181 - 185 (1968).
Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung der Druck-Volumen-Schleife am Menschen.

37. Perlick, E. u. H. Bödecker: Münch.Med.Wschr. 93, 1466 - 1467 (1951).
Die Beeinflussung der Erythrozyten- und Kapillarresistenz, der Permeabilität und der Plasma-Antithrombin-Aktivität durch Venostasin.

38. Rahmer, H.: Med. Dissertation, Tübingen:
Messungen von Druck-Volumen-Diagrammen am Bein zur Bestimmung der normalen Elastizität der Venen und ihr Verhalten bei Temperatureinflüssen.

39. Ratschow, M.: Ther.Gegenw. 90, 129 - 132 (1951).
Zur Therapie von Permeabilitätsstörungen bei Gefäßkrankheiten.

40. Ratschow, M.: Die peripheren Durchblutungsstörungen, 5. Aufl., Dresden, Leipzig: Stein-Kopf 1953.

41. Rieckert, H. u. P. Pauschinger: Ärztl. Forsch. XXI, 3, 99 - 101 (1967).
Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch Dihydergot.

42. Rosmanitz, I. und J. u. H. Brehm: Med.Welt 1964: 2618 - 2625.
Studie zur Kreislaufwirkung des Dihydergot bei Orthostase-syndrom.

43. Ruhl, J.: Neue Med. Welt 1950, I, 963 - 967.
Zur Behandlung des varikösen Symptomenkomplexes in der frauenärztlichen Praxis.

44. Sartori, C.: Münch.Med.Wschr. 98, II, 1727 - 1728 (1956).
Über den Einfluß kreislaufwirksamer Substanzen auf die Blutungszeit.

45. Scheele, J. u. P. Matis: Medizinische I, 693 - 696 (1952).
Zur Frage der Venostasinwirkung unter Berücksichtigung der Therapie und Prophylaxe der thromboembolischen Krankheiten.

46. Scheppokat, K.D., H.L. Thron, O.H. Gauer: Pflügers Arch. 266, 130 - 149 (1958). Quantitative Untersuchungen über Elastizität und Kontraktilität peripherer menschlicher Blutgefäße in vivo.

47. Schmid, A.: Med. Dissertation, Tübingen 1952. Zur Frage der resistometrischen Untersuchung der Kapillaren unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses verschiedener Medikamente auf die Kapillarresistenz.

48. Schneider, I. u. L. Maglett: Med. Welt 1965: 2454 - 2457. Untersuchungen zur Wirksamkeit von Essaven.

49. Schweitzer, H.: Med. Klinik 47,I, 683 - 685 (1952). Tödliche Saponinvergiftung durch Genuß von Roßkastanien.

50. Steinke, G.: Dtsch. Apoth. Ztg. 102, 869 - 891 (1962). Beitrag zur vergleichenden pharmazeutischen Beurteilung Roßkastanienextrakt enthaltender Arzneimittel.

51. Steinle, H.: Med. Dissertation, Tübingen 1965. Plethysmographische Messungen der Extremitätendurchblutung bei kreislaufgesunden Versuchspersonen.

52. Thron, H.L., K.D. Scheppokat, O.H. Gauer: Pflügers Arch. 266, 38 - 39 (1958). Untersuchungen über elastische und contractile Eigenschaften der kapazitiven Handgefäße.

53. Thron, H.L., K.D. Scheppokat, A. Heyden, O.H. Gauer: Pflügers Arch. 266, 150 - 166 (1958). Das Verhalten der kapazitiven und der Widerstandsgefäße der menschlichen Hand in Abhängigkeit von thermischen Einflüssen.

54. Tiso, B. u. A. Herrlein: Med. Welt 1968: 335 - 338. Objektive Beurteilung von Arzneimittelwirkungen auf Venentonus und Venenkapazität mit Hilfe von Venenverschluß-rheographie.

55. Uebel, H. u. P. Patt: Arzneimittel-Forsch. 10, 280 - 284 (1960). Zur Toxikologie des Wirkstoffes.

56. Vogel, G. u. H. Uebel: Arzneimittel-Forsch. 10, 275 - 280 (1960). Zur Frage von Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus.

57. Wissmanns, H.F.: Med. Welt 1968: 191 - 195. Prophylaxe und Therapie von venösen Erkrankungen in der allgemeinen Praxis.

Lebenslauf

Am 23.2.1945 wurde ich, Ulrike Walter, geb. Raaf als Tochter des Professor Dr. Hermann Raaf und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Eichinger, in Barth/ Ostsee geboren.
Meine Schulausbildung erhielt ich in Nagold an der Christlichen Gemeinschaftsschule und am Gymnasium; hier legte ich im Frühjahr 1964 das Abitur ab.
Im Sommersemester 1964 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das Studium der Zahnheilkunde. Nach dem Sommersemester 1966 bestand ich das Physikum.
Seit dem 1.9.1968 bin ich mit dem Diplombiologen Ludwig Walter verheiratet.
Mein Studium beendigte ich im Dezember 1969 mit dem Zahnärztlichen Staatsexamen, ebenfalls in Tübingen.